

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора фармацевтических наук Шиловой Инессы Владимировны на диссертационную работу Киселёвой Дарьи Александровны «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 диссертационного исследования

Диссертационное исследование Киселёвой Д.А. посвящено изучению влияния новой композиции на основе экстрактов левзеи сафлоровидной и шрота клюквы обыкновенной, содержащих экдистен и урсоловую кислоту соответственно, на углеводный и липидный обмен.

Метаболизм (обмен веществ) является важнейшим процессом множества химических реакций в организме, обеспечивающим необходимыми веществами и энергией для его жизнедеятельности. Число пациентов, страдающих нарушением этих процессов (метаболический синдром), увеличивается с каждым годом. Распространенность метаболического синдрома среди взрослого населения составляет 15-45 %. В свою очередь метаболические нарушения выступают кластером ведущих факторов риска развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистой патологии, включая, абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, нарушения углеводного обмена и дислипидемию.

Обращение к фитотерапии характеризуется эффективностью и безопасностью применения для профилактики и лечения хронических заболеваний. Кроме того, доступность отечественному потребителю средств растительного происхождения и простота их применения представляют целесообразность поиска новых источников среди видов флоры России, разработки и внедрения средств на их основе. Флора Сибири является богатейшим потенциальным источником традиционных и новых лекарственных средств растительного происхождения.

Таким образом, изучение влияния новых средств растительного происхождения, в том числе, содержащих тритерпеновые соединения и экдистероиды, на метаболические процессы, представляется актуальным.

Научная новизна и практическая значимость исследования

Диссертантом впервые исследовано влияние растительной композиции экстрактов левзеи сафлоровидной и шрота клюквы в разных соотношениях на показатели углеводного обмена в эксперименте на фоне, а также без физической нагрузки и выявлено эффективное соотношение компонентов в композиции 70:500 мг/кг. Автором показаны адаптогенные свойства выбранной композиции на фоне физической нагрузки, сопровождаемые снижением концентрации лактата и глюкозы в крови и мышцах. Киселёвой Д.А. установлена выраженная анаболическая активность композиции в дозе 70:500 мг/кг, сопоставимая с эффективностью смеси экдистена и урсоловой кислоты (в эквивалентных дозах). Диссертантом впервые установлено повышение уровня эндогенного тестостерона при однократном введении выбранной композиции.

Кроме того, автором впервые обнаружено отсутствие кардиотоксического действия, отрицательного влияния на поведение, физиологическое состояние, биохимические показатели крови в эксперименте при четырехнедельном введении композиции экстрактов в дозе 70:500 мг/кг.

Киселёвой Д.А. впервые обнаружено уменьшение размеров адипоцитов белой и бурой жировой ткани при длительном введении композиции в выбранной дозе (70:500 мг/кг) в случае генетической модели сахарного диабета II типа; положительное влияние на показатели липидного обмена на диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа.

Результаты проведенных диссертантом исследований и полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о перспективности разработки и последующего внедрения средств на основе композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы для нормализации/сохранения в норме уровня метаболических процессов (углеводного, липидного обменов).

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов по диссертации

Основные положения, выводы диссертационной работы Киселёвой Д.А. базируются на представительном объеме экспериментальных данных, полученных с использованием адекватных поставленным задачам фармакологических моделей и тестов, биохимических и гистологических методик, статистической обработке полученных результатов. Результаты исследования достоверны и не вызывают сомнений. Выводы, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов эксперимента, обоснованы.

Основные результаты диссертации отражены в 13 научных работах, из них 4 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России 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). Работа достаточно апробирована на конференциях российского и международного уровня.

Общая характеристика работы

Диссертационная работа Д.А. Киселёвой построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, методического раздела и обширной главы, представляющей результаты собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 133 страницах, иллюстрирована 35 рисунками и 13 таблицами. Библиографический указатель содержит 236 источников, в том числе 212 иностранных.

Во введении автор обосновывает актуальность исследования, определяет цель и задачи исследования, показывает научную новизну и практическую значимость диссертационной работы, а также формулирует положения, выносимые на защиту.

В первой главе диссертант рассматривает вопросы обмена белков, жиров и углеводов, выделяя при этом периоды покоя и физических нагрузок, нарушения метаболизма, а также пути их коррекции с помощью средств растительного происхождения. Интересным представляется раздел анализа литературы по природным соединениям – тритерпеноиды и экдистероиды: представлена характеристика их источников (клюква обыкновенная и левзея сафлоровидная), механизмы гипогликемического, гиполипидемического и анаболического эффектов урсоловой кислоты и экдистена. Из данных обзора логично вытекает цель исследования и его задачи.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлена характеристика исследуемых экстрактов, композиции и индивидуальных соединений, биологических тест-систем, экспериментальных групп, а также моделей, характеризующих гипогликемическую, адаптогенную, анаболическую активности, влияние на уровень тестостерона, метаболические процессы на фоне диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа и перераспределение жировой ткани на генетической модели сахарного диабета II типа, методов оценки биохимических и гистологических параметров, статистической обработки данных. Используемые модели современны. Их набор, как и подходы к статистической обработке полученных результатов, являются адекватным для решения поставленных задач.

В третьей главе заключен основной материал диссертации, отражающий описание собственных результатов исследований автора и их обсуждение. В ней представлены результаты скрининга гипогликемической активности композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в дозах 170:50, 35:250 и 70:500 мг/кг на показатели в глюкозотолерантном тесте при длительном введении (четыре недели), а также исследование влияния композиции в дозах 170:50 и 35:250 мг/кг на показатели в глюкозотолерантном теста на фоне физической нагрузки («бег на тредмиле»), а в дозах 35:250 и 70:500 мг/кг – на фоне физической нагрузки («вынужденное плавание с грузом»). В главе также приведены результаты исследования адаптогенных свойств композиции в выбранной дозе 70:500

мг/кг на модели «принудительное плавание» с определением уровня лактата и глюкозы в крови и мышцах, биохимическим анализом сыворотки крови, и анаболической активности – на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс. При этом в эксперименте сравнительно показана сумма экдистена и урсоловой кислоты (в эквивалентных содержанию в композиции дозах). Следующим этапом исследования выступила оценка влияния композиции экстрактов в выбранной дозе на уровень тестостерона на тест-системах обоего пола. Кроме того, в данном разделе изложены результаты исследования токсичности композиции при длительном введении (четыре недели), включая элементы кардиотоксичности, биохимические показатели сыворотки крови тест-систем обоего пола, иллюстрированные гистологические результаты исследования внутренних органов (печень, сердце). В этих двух разделах диссертант приводит анализ в сравнении с исходными экстрактами клюквы и левзеи. В главе также изложены результаты изучения влияния композиции в выбранной дозе на метаболические процессы при патологических изменениях – диет-индуцированной модели сахарного диабета II типа и на перераспределение жировой ткани на генетической модели сахарного диабета II типа. Все результаты исследований сведены в таблицы или представлены на рисунках. В конце каждого раздела автор резюмирует полученные результаты исследований. В этой главе диссертант также осуществляет анализ полученных результатов и их сопоставление с имеющимися литературными данными, формулирует гипотезы механизма действия композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы в выбранной дозе 70:500 мг/кг.

В *заключении* диссертант обобщает полученный экспериментальный материал. *Выводы* закономерно вытекают из полученных данных и отражают решение поставленных задач.

Представленные результаты диссертационной работы имеют научный и практический интерес для разработки эффективных и безопасных отечественных средств, способствующих восстановлению или поддержанию уровня метаболических процессов.

Материал диссертации Киселёвой Д.А. изложен последовательно, логично и корректно, иллюстрирован достаточным количеством рисунков и таблиц.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Замечания и вопросы, возникшие в процессе изучения предоставленных материалов

Отмечая актуальность, научную новизну и практическую значимость диссертационной работы Киселёвой Д.А. и оценивая выполненную работу положительно, хочется обратить внимание на некоторые возникшие вопросы дискуссионного характера:

1. Какими факторами обусловлен выбор объектов исследования, а также тритерпеноидов и экидистероидов из всех биологически активных веществ экстрактов для разработки средств, влияющих на углеводный и липидный обмен?
2. На Ваш взгляд, целесообразно ли использование на практике для решения поставленной цели смеси урсоловой кислоты и экидистена?
3. Чем объясняется длительность введения композиции в эксперименте: от однократного до 28-дневного?
4. Анаболический эффект композиции: плюсы или минусы?
5. Каковы перспективы создания средств и их внедрения на основе композиции, область применения?

Вышеперечисленные вопросы не имеют принципиального значения и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение

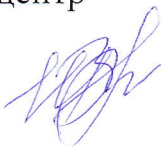
Диссертационная работа Киселёвой Дарьи Александровны на тему «Влияние композиции экстрактов *Rhaponticum carthamoides* и шрота *Vaccinium oxococcus* на углеводный и липидный обмен (экспериментальное исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на современном научном уровне, в котором поставлена и

решена важная для фармакологии задача по изучению влияния новой композиции на основе растительного сырья, а именно, экстрактов левзеи сафлоровидной и шрота клюквы обыкновенной, содержащих экдистен и урсоловую кислоту, на метаболические процессы (углеводный, липидный обмен).

По актуальности, научной новизне, практической значимости, объему и уровню выполненных исследований, публикации результатов в научной печати диссертация Киселёвой Д.А. соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 26.10.2023 № 1786), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Киселёва Дарья Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник лаборатории
фитофармакологии и специального питания
Научно-исследовательского института
фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»,
доктор фармацевтических наук



Шилова Инесса Владимировна

634028, г. Томск, пр. Ленина, 3

Тел./факс: +7 (3822) 41-83-75

e-mail: inessashilova@mail.ru

Подпись И.В. Шиловой заверяю

Ученый секретарь Томского НИМЦ

кандидат биологических наук

«05» января 2024 г.



Хитринская И.Ю.