

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии, заведующего научно-исследовательской лабораторией фармакологии сердечно-сосудистой системы факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Медведева Олега Стефановича на диссертацию Беловой Екатериной Андреевной на тему: «ПОЛИФЕНОЛЬНЫЕ ЭКСТРАКТЫ ПЛОДОВ СЕВЕРНЫХ ЯГОД РОДА VACCINIUM КАК КОРРЕКТОРЫ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. – «Патологическая физиология»

Диссертационное исследование Беловой Е.А. посвящено изучению механизмов снижения выраженности экспериментального метаболического синдрома под влиянием полифенольных экстрактов плодов ряда северных ягод из рода *Vaccinium*.

Диссертация построена по традиционному плану. Материал изложен на 174 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения с обсуждением полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений. Диссертация иллюстрирована 26 таблицами и 66 рисунками. Библиографический указатель включает 301 источник, из которых 75 опубликованы в отечественной и 226 в зарубежной литературе.

Тема выбранной работы является в высшей степени актуальной, так как количество людей с проявлениями метаболического синдрома (МС) постоянно повышается как в России, так и в других странах мира. МС выявлен

у 33 % россиян в возрасте 25–64 лет. Рост проявлений метаболического синдрома отмечен и у детей, что является дополнительным фактором, стимулирующим проведение исследований по их профилактике (Lustig et al., Obesity, 2016, 24, 453-460). В свою очередь МС повышает риск развития большого количества неинфекционных заболеваний, включающих сердечно-сосудистые, эндокринные, не-алкогольные повреждения печени др. Актуальность проведенного диссертантом исследования также определяется необходимостью разработки и верификации экспериментальной модели МС, который бы максимально был близок его проявлениям у человека.

В мировой литературе имеются указания на положительные эффекты ягод из рода *Vaccinium* на различные стороны проявления МС у людей (Curtis et al., Am J Clin Nutr 2019;109:1535–1545.), однако механизмы наблюдаемых эффектов остаются малоизученными, что является еще одним подтверждением актуальности выполненного исследования.

Исследование Беловой Е.А. характеризуется высокой степенью новизны. Автор скрупулезно моделировала основные проявления МС путем ступенчатого добавления таких воздействий как диета с высоким содержанием жира и фруктозы, нагрузки хлоридом натрия для повышения артериального давления, стрептозоцина в малой дозе для моделирования нарушений углеводного обмена и развития инсулинорезистентности. Выполнение ряда опытов на овариэктомированных крысах позволило в совокупности индуцировать у крыс абдоминальное ожирение, триглицеридемию, гиперхолестеринемию, стеатогепатоз, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию и остеопороз – состояния, характерные для этого синдрома. Полученная модель максимально приближена к клинике МС, наблюдаемого у человека и несомненно является новой и полезной для дальнейших исследований механизмов развития МС и создания препаратов для предупреждения.

Важным достижением Беловой Е.А. является верификация разработанной экспериментальной модели МС с использованием

современных и разнообразных методов исследования - биохимических, морфологических, анализ активных форм кислорода, использование клеточных культур и многих других, что выгодно выделяет выполненную работу от многих других.

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* впервые доказана антиоксидантная активность экстрактов плодов клюквы, черники, брусники, произрастающих в Северо-Западном регионе Сибири. На клеточных культурах (альвеолярные макрофаги кролика и культура НЕК293) впервые доказана цитопротекторная и противовоспалительная активность экстрактов плодов клюквы, черники, брусники.

В эксперименте впервые доказана возможность уменьшать с помощью полифенольных экстрактов клюквы, черники, брусники триглицеридемию, гиперхолестеринемию, стеатогепатоз, гипергликемию, артериальную гипертензию и остеопороз, характерные для метаболического синдрома.

Большим успехом автора работы является использование современных аналитических методов для характеристики состава северных ягод рода *Vaccinium*. Сравнение химического состава брусники, клюквы и черники выявили существенные различия между ними по содержанию полифенолов, антоцианинов и проантоцианидинов. Исследование противовоспалительных и антиоксидантных эффектов экстрактов из изученных ягод выявили преимущества черники, что хорошо коррелирует с более высоким содержанием в ней полифенолов и антоцианинов. Важно отметить, что приготовление водно-спиртовых экстрактов плодов ягод было произведено в соответствии с Государственной Фармакопеей РФ (Государственная фармакопея XIII online) <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/>. ОФС.1.4.1.0021.15 Экстракты. Стандартизацию проводили по общему содержанию полифенолов – 10 мг/мл.

Большой заслугой автора является определение содержания 29 индивидуальных полифенольных компонентов с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии и соответствующих им

стандартов для характеристики каждого из видов исследованных экстрактов ягод.

Диссертант убедительно доказала, что экстракты черники, клюквы и брусники способны корректировать течение патофизиологических процессов на модели МС. Это проявляется уменьшением уровня нарушений липидного и углеводного обмена, препятствием для развития гипертензивного синдрома и сахарного диабета, снижением риска развития жировой дистрофии печени и остеопороза.

Важным следствием полученных результатов в ходе исследований патофизиологических путей вероятной регуляции развития метаболического синдрома может быть их принятие в качестве основания для проведения клинических исследований экстрактов северных ягод как корректоров возраст-ассоциированной патологии. Большую ценность для последующего создания функциональных продуктов являются выявление различий в профиле активности северных ягод черники, брусники и клюквы.

Несомненно, что выполненное исследование имеет не только большое научное значение, но и практическое, т.к. указывает пути создания новых препаратов для профилактики развития МС.

Вывод автора о том, найденные в исследовании патофизиологические пути вероятной регуляции развития метаболического синдрома могут быть приняты в качестве основания для проведения клинических исследований экстрактов северных ягод как корректоров возраст-ассоциированной патологии.

Достоверность и обоснованность выводов из полученных автором результатов не вызывает сомнений. Об этом говорит большой объем исследований на лабораторных животных и на клеточных культурах, результаты адекватного статистического анализа.

По теме диссертации опубликовано 17 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов докторских и кандидатских диссертаций.

Дополнительно материалы исследования были доложены и обсуждены на многочисленных Всероссийских и международных конференциях и симпозиумах.

Предлагаю рекомендовать включение основных выводов выполненной работы в программы курсов по эндокринологии, терапии и подготовке материалов по здоровому питанию. Материалы работы могут быть внедрены в исследования ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», НИЦ «Здоровое питание» и других образовательных и научно-исследовательских организаций РФ.

Несмотря на общее положительное впечатление от диссертационной работы Беловой Е.А. выявлен ряд недостатков и неточностей.

1. В хорошо написанном обзоре литературы по патофизиологическим механизмам развития метаболического синдрома нет упоминания о возможном влиянии фруктозы на проницаемость кишечной стенки, что согласно последним исследованиям (Todoric J, et al., Fructose stimulated de novo lipogenesis is promoted by inflammation. Nat Metab. 2020 Oct;2(10):1034-1045; Febbraio MA, Karin M. "Sweet death": Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis. Cell Metab. 2021 Dec 7;33(12):2316-2328) во многом объясняет последующее развитие воспаления и печеночного стеатоза. Надеюсь, что в будущих исследованиях автор, обладающая большим арсеналом аналитических методов изучения метаболического синдрома обратит внимание и на возможное участие микробиоты кишечника в реализации эффектов фруктозы, которая лежит в основе предлагаемого ею оригинальной экспериментальной модели МС.

2. Ошибки в тексте при описании модели – «Таким образом, в отличие от первого варианта модели, модель с использованием меньшей

концентрации **сахарозы** оказалась более гуманной», ходя по контексту речь могла идти о фруктозе в концентрации 10% (стр. 69)

3. Ошибки в оглавлении работы. Указано, что глава 4 начинается на 70 стр, а по тексту диссертации – на 71 стр.

4. Отсутствует единый подход к цитированию использованной литературы. Ряд ссылок приводятся в традиционном формате – Авторы, название, журнал, тогда как некоторые ссылки приводятся в другом формате - Название статьи, авторы, журнал.

Вместе с тем, указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования, которое полностью отвечает требованиям, установленным ВАК к работам подобного рода.

Заключение

Содержание диссертация Беловой Екатерины Андреевны на тему: «Полифенольные экстракты плодов северных ягод рода *Vaccinium* как корректоры патофизиологических процессов при экспериментальном метаболическом синдроме» полностью соответствует паспорту специальности 3.3.3 – «Патологическая физиология» (по медицинским наукам). Считаю, что диссертационная работа Беловой Е.А. полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а сама Белова Екатерина Андреевна достойна присуждению искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – «Патологическая физиология».

Диссертационная работа Беловой Е.А. была обсуждена и одобрена 5 сентября 2022 года на заседании кафедры фармакологии Факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова. Протокол № 21/05-09.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии
заведующий научно-исследовательской лабораторией фармакологии
сердечно-сосудистой системы факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова»



Медведев Олег Стефанович

Декан Факультета фундаментальной медицины
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.
Ломоносова»

доктор биологических наук, профессор, академик РАН



Всеволод Арсеньевич Ткачук

«06» 09 2022 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова»

Адрес организации: 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1

Телефон: +7 (495) 932-88-14 Сайт: www.fbm.msu.ru, E-mail: info@fbm.msu.ru

E-mail оппонента: oleg.omedvedev@gmail.com