

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2  
Тел/факс +7 (812) 702-37-30

e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

27.01.2023 № 02-05-1203/23  
на № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

## «УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора  
по научной работе Федерального  
государственного бюджетного учреждения  
«Национальный медицинский  
исследовательский центр имени В.А.  
Алмазова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации доктор медицинских  
наук, профессор академик РАН

А.О. Конради

«27» января 2023 г.



## ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Шрамко Юлианы Ивановны на тему: «Механизмы формирования метаболического синдрома и возможности патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

### Актуальность темы исследования

Метаболический синдром в настоящее время рассматривается как синтропия заболеваний внутренних органов, в основе которой лежат системное воспаление, инсулинорезистентность, липотоксичность и другие процессы. Значительная гиперинсулинемия активирует многие гены, продукты которых участвуют в развитии воспаления. Лечение и профилактика метаболического синдрома синтетическими медикаментами представляет серьезные трудности ввиду их серьезных побочных эффектов, высокой стоимости, неэффективности в некоторых случаях и недостаточной доступности для многих людей во всем мире. В связи с этим, возрастает интерес к использованию продуктов натурального происхождения для коррекции данной медико-социальной проблемы. Большинство исследований лекарственных средств натурального происхождения указывают на высокую антиоксидантную активность последних,

которая коррелирует с содержанием полифенолов. Одним из наиболее экономически важных источников полифенолов является виноград (*Vitis vinifera*). Полифенолы продуктов переработки винограда способны снизить проявления метаболического синдрома и предотвратить развитие ожирения и сахарного диабета 2 типа, действуя как многоцелевые модуляторы с антиоксидантным и противовоспалительным действием. Вместе с тем, полифенолы самостоятельно не синтезируются в организме человека и должны постоянно поступать с растительной пищей. Однако, их биологическая доступность для человека крайне мала, вследствие низкой растворимости полифенолов в воде, поэтому в биологически легко доступной форме и высокой концентрации полифенолы могут применяться в составе виноградных пищевых концентратов, приготовленных по специальным технологиям. В связи этим, исследование путей коррекции морфофункциональных нарушений при моделировании метаболического синдрома с помощью полифенольных продуктов переработки винограда представляет собой одно из актуальных и приоритетных направлений медицины, как с целью терапии, так и профилактики развития метаболического синдрома.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертации Ю.И. Шрамко получены фундаментальные данные, расширяющие имеющиеся представления о патогенезе метаболического синдрома и возможностей его терапии и профилактики при помощи концентратов полифенольных продуктов. При экспериментальном моделировании МС *in vivo* впервые выявлены нарушения в механизмах внутриклеточного метаболизма жирных кислот и обмена адипоцитов, проявляющиеся в дислипидемии, ассоциированной с угнетением механизмов антирадикальной защиты и повышением концентрации маркеров острой фазы воспаления. Причем, несмотря на увеличение в крови экспериментальных животных количества GLUT4 и PPAR $\gamma$ , не отмечается полноценной утилизации глюкозы.

При экспериментальной коррекции МС впервые установлена зависимость между концентрацией полифенолов в полифенольных продуктах переработки винограда (ПППВ) и морфофункциональными и биохимическими показателями у крыс с моделированным МС.

Показана достоверность биотеста на люминесцентных тест-бактериях *Photobacterium leiognath Sh1 in vitro* для оценки антиоксидантной активности виноматериалов и виноградных концентратов.

Впервые применен экспериментальный полифенольный концентрат с высоким содержанием полифенолов – «ФЭнокор» и экспериментально показаны его гипогликемический, гиполипидемический, противовоспалительный и кардиопротективный эффекты в терапии МС *in vivo*.

При морфометрическом исследовании жировой ткани подтверждена эффективность ПППВ в борьбе с накоплением висцерального жира и их роль в нормализации функционирования адипоцитов.

При клинико-генетических исследованиях выявлены ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов генов лептина, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2* с развитием основных патогенетических звеньев МС в крымской популяции.

Даны практическое обоснование и рекомендации в использовании полифенольных продуктов переработки винограда в практике санаторно-курортного лечения гемодинамических осложнений МС в виде алгоритма, воспроизводящего оптимальный подход к выбору препарата с высоким содержанием полифенолов на основании определения психосоматических характеристик пациента и присутствия полиморфных маркеров генов лептина, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Результаты проведенных исследований значительно расширяют представления о патогенезе МС на фруктозной модели. Установлено, что фруктозная диета в используемой модели МС привела к изменениям в

механизмах внутриклеточного метаболизма жирных кислот и обмена адипоцитов, выраженными морфологическими нарушениями в абдоминальной жировой клетчатке, с привлечением значительного количества лимфоцитов, а также явлениями воспаления, дистрофии и атрофии в органах-мишенях. При клинических исследованиях установлена ассоциация генотипа GG полиморфизма -2548 A/G (rs7799039) гена лептина с синдромом артериальной гипертензии, генотипа GG полиморфизма G (276) T (rs1501299) гена *ADIPOQ* – с гипергликемией, генотипа GT полиморфизма +45 T/G (rs2275737) Q гена *ADIPOR1* – с повышением гликированного гемоглобина, генотипа CC полиморфизма rs 2275738 гена *ADIPOR1* с наиболее выраженной гиперхолестеринемией. Также была обнаружена взаимосвязь между генотипом GA + 795 G/A (rs16928751) гена *ADIPOR2* и высоким ИМТ. У носителей генотипа GG полиморфизма rs16928751 гена *ADIPOR2* впервые установлена взаимосвязь между нормальными показателями холестерина и диастолического АД.

#### **Связь темы исследования с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства**

Диссертационная работа является частью плановой научно-исследовательской работы кафедры общей и клинической патологической физиологии Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» – «Патогенетические механизмы развития системных и локальных воспалительных, морфофункциональных и метаболических нарушений и обоснование подходов к их патогенетической коррекции» (АААА-А17-117070450081-2) и научно-исследовательской работы, проводимой на базе кафедры общей и клинической патологической физиологии Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» в сотрудничестве с ГБУ РК «ННИИВиВ Магарач» по теме «Разработка технологий производства новых видов продукции из красных сортов винограда, обладающих антиоксидантными и антирадикальными свойствами, для применения в эноterapiи курортов Крыма и Кавказа».

По материалам диссертации опубликовано 26 научных работ, из которых 20 — в ведущих рецензируемых журналах и изданиях, рекомендуемых ВАК РФ, а также в базах данных «Scopus» и «Web of Science». Получено 1 свидетельство о государственной регистрации изобретения «Способ оценки оксидативного стресса при метаболическом синдроме».

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Полученные в диссертационном исследовании результаты, положения, выводы и предложения, являются концептуальной основой для оптимизации технологий санаторно-курортного лечения метаболического синдрома и его гемодинамических осложнений. Даны практическое обоснование и рекомендации в использовании полифенольных продуктов переработки винограда в практике санаторно-курортного лечения гемодинамических осложнений метаболического синдрома в виде алгоритма, воспроизводящего оптимальный подход к стратегии терапии и профилактики развития метаболического синдрома на основании определения психосоматических характеристик пациента и присутствия полиморфных маркеров генов лептина, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*. Также результаты исследования и практические рекомендации могут быть включены в программу обучения врачей по направлениям «фундаментальная и клиническая медицина».

### **Структура работы**

Диссертация изложена на 326 страницах компьютерного текста, состоит из введения, главы, посвященной обзору литературы, главы с описанием материала и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 436 отечественных и иностранных источников. В диссертации представлены 62 рисунка и микрофотографии, 61 таблица.

Во введении автор обосновывает целесообразность проведения данной работы и отражает научную новизну работы, ее теоретическую и практическую

значимость, кратко характеризует методологию и методы исследования, а также степень достоверности полученных результатов. Цель и задачи исследования четко сформулированы. Приводятся данные об апробации работы, внедрении результатов в практику, публикации результатов исследования и степени личного участия автора в получении результатов.

Глава 1 «Обзор литературы» написана на основе критического анализа большого числа отечественных и зарубежных литературных источников и максимально полно отражает нерешенные на сегодняшний день вопросы патогенеза, современных принципов диагностики и лечения метаболического синдрома. Из обзора литературы с очевидностью вытекает актуальность цели и задач проводимого исследования. По своей структуре данная глава подразделяется на два подраздела, отражающие вопросы диагностики, этиопатогенеза и эпидемиологии и способах коррекции метаболического синдрома. Приводятся данные о подходах терапевтической коррекции в современной клинической практике и роль продуктов натурального происхождения в лечении и профилактике указанной патологии. Отображены сведения о теориях патогенеза, различных системах диагностики метаболического синдрома, а также роль генетических факторов в развитии указанной патологии.

В главе 2 «Материалы и методы исследования» описываются принципы проведения экспериментальных и клинических исследований, критерии включения/исключения пациентов в исследование, а также в контрольную группу. Подробно приводятся характеристики материала для морфологического исследования с приведением протоколов пробоподготовки гистологических, биохимических, морфометрических методов, трансмиссионной электронной микроскопии, методов жидкостной хроматографии, амперометрического метода, биологической модели люминесцентных бактерий, определения экспрессии полиморфных маркеров генов лептина, ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2. Детализированы особенности морфометрической обработки полученных данных и статистического анализа.

Глава 3 «Проявления метаболического синдрома у животных с фруктозной моделью метаболического синдрома» освещает процесс изменений основных

исследуемых показателей у животных с экспериментальным метаболическим синдромом.

Глава 4 «Клинические характеристики метаболического синдрома в группах различной степени риска развития гемодинамических осложнений метаболического синдрома в связи с присутствием полиморфных маркеров генов лептина, ADIPOQ, ADIPOR1 и ADIPOR2 в Республике Крым» отражает распределение исследуемых генотипов у пациентов с метаболическим синдромом и у здоровых лиц и ассоциацию полиморфизмов данных генов с основными признаками метаболического синдрома.

В главе 5 «Результаты биологического тестирования *in vitro* антиоксидантной активности полифенольных продуктов переработки винограда» дается практическое обоснование применения полифенольных продуктов как высокоэффективных антиоксидантов.

Глава 6 «Использование полифенольных продуктов переработки винограда в коррекции метаболического синдрома в эксперименте» посвящена экспериментальному обоснованию применения полифенольных продуктов переработки винограда при метаболическом синдроме. Показано, что высокие концентрации полифенолов приводят к нормализации основных исследуемых показателей и состояния органов-мишеней.

В главе 7 «Использование полифенольных продуктов переработки винограда в лечении и профилактике в группах различной степени риска развития гемодинамических осложнений метаболического синдрома» анализируются результаты применения полифенольных продуктов в оптимизации санаторно-курортного лечения пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями метаболического синдрома.

В Заключение автор анализирует результаты проведенных исследований с оценкой значимости обнаруженных морфометрических, морфологических, биохимических изменений и особенностей корреляционных взаимоотношений между ними. Резюмируется необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению пациентов с учетом механизмов адипогенного каскада и активации

тагетных генов, низкоинтенсивного воспаления, а также обосновывается схема применения полифенольных продуктов в терапии метаболического синдрома. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные опечатки и ряд сложных для восприятия предложений. также имеется большое количество сокращений и условных обозначений, несколько затрудняющих понимание полученных результатов. Однако, указанные недочеты не отражаются на общей положительной оценке работы и не уменьшают ее научной и практической ценности.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Шрамко Юлианы Ивановны на тему: «Механизмы формирования метаболического синдрома и возможности патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы, связанной с расшифровкой механизмов формирования метаболического синдрома и, на их основе, обоснование возможностей его патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов, что имеет важное значение для патофизиологии и медицины в целом.

Учитывая актуальность и практическую значимость полученных результатов и вытекающих из них положений, диссертационная работа Ю.И. Шрамко полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. № 723; от 21.04.2016 г. № 335) в части требований, предъявляемых к диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор, Шрамко Юлиана Ивановна, безусловно, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Диссертация и отзыв обсуждены на совместном заседании Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава



России и кафедры патологической физиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 1 от 26 января 2023 года).

Директор Института экспериментальной  
медицины, заведующий кафедрой патологической  
физиологии Института медицинского образования  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава  
России

д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН

М.М. Галагудза

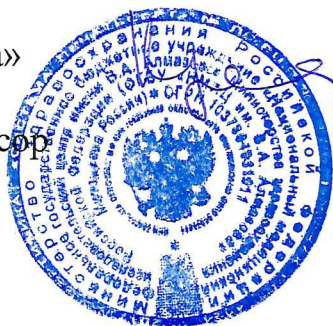
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 197341, г. Санкт - 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

тел. 8 (812) 702-37-30

E-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)

Подпись доктора медицинских наук, профессора, чл.-корр. РАН Галагудзы Михаила Михайловича заверяю:

Ученый секретарь  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин