

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Медведева Олега Стефановича на диссертацию Шрамко Юлианы Ивановны на тему «Механизмы формирования метаболического синдрома и возможности патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки).

Актуальность работы. Метаболический синдром — это комплекс, включающий абдоминальное ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и сахарный диабет 2 типа с единым патогенетическим механизмом развития тканевой инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Наличие метаболического синдрома имеет важные последствия для заболеваемости, качества жизни, инвалидизации и смертности и влечет за собой более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых форм рака, остеоартрита и других видов патологии. Цитокины, продуцируемые абдоминальной жировой тканью при метаболическом синдроме, такие как адипонектин и лептин, обладают способностью модифицировать продукцию инсулина, изменяют трансдукцию инсулинового сигнала в периферических клетках, активность рецепторов к инсулину, интенсивность липогенеза. Изучение вариаций в генах адипонектина и лептина может позволить пациентам с большим риском неблагоприятных последствий ожирения быть идентифицированными и, как следствие, применять более целенаправленную терапию. Альтернативой использованию традиционной фармакотерапии может служить применение натуральных средств, особенно содержащих полифенолы — мощные природные антиоксиданты и эпигенетические модификаторы. Фенольные соединения, особенно винограда, привлекают большое внимание, поскольку их употребление связано с профилактикой сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основными причинами смерти и инвалидности в развитых странах. Программой ВОЗ определена

статистически значимая доза ежедневного потребления полифенолов, защищающая от коронарной недостаточности, что соответствует 750 мг полифенолов или адекватной дозе 10 мг/кг массы тела человека.

Несмотря на большое внимание, уделяемое последнее время исследованиям влияния продуктов натурального происхождения на развитие социально значимых заболеваний (таких как метаболический синдром, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания), не имеется достаточное количество исследований, прежде всего, долговременных (как *in vitro*, так и *in vivo*), подтверждающих стойкий позитивный эффект полифенолов винограда при указанной патологии. Кроме того, остаются дискуссионными вопросы их биодоступности, взаимодействия с диетой и даже статистической достоверности их положительных эффектов.

С позиций современной клинической нутрициологии для целенаправленной диетологической коррекции и/или профилактики метаболических нарушений при метаболическом синдроме целесообразно использовать специализированные пищевые продукты, содержащие БАВ с доказанными гипогликемическими, гипохолестеринемическими и антиоксидантными свойствами.

В то же время, наблюдается существенный недостаток исследований, в которых был бы проведен систематический анализ хронических экспериментальных данных по коррекции полифенолами винограда, моделированного метаболического синдрома, который, в то же время, был бы сопоставлен с данными клинических испытаний действия полифенолов винограда при естественном развитии метаболического синдрома и его кардиоваскулярных осложнений. Кроме того, назрела необходимость в создании индивидуализированных рекомендаций по применению полифенолов винограда в связи с неоднозначными данными по ассоциации полиморфных маркеров генов лептина, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2* с метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2 типа и их кардиоваскулярными осложнениями. Поэтому диссертационная работа

Шрамко Ю.И. является безусловно актуальной и реализует одну из основных задач современной практической медицины – обеспечение персонализированного подхода в терапии и профилактике.

Научная новизна и практическая значимость. В диссертационном исследовании Шрамко Ю.И. впервые сопоставлены экспериментальные механизмы развития метаболического синдрома и клинико-генетические исследования, в результате чего стало возможным формирование различных групп риска развития осложнений пациентов с метаболическим синдромом.

Изучение влияния полифенольных продуктов переработки винограда на биологические объекты путем тестирования *in vitro* позволило дозозависимо оценить антиоксидантную активность виноградных концентратов и обосновать их применение на практике.

В экспериментальной терапии метаболического синдрома *in vivo* впервые были показаны гипогликемический, гиполипидемический, противовоспалительный и кардиопротективный эффекты препарата «Фэнкор» с высоким содержанием полифенолов.

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 метаболического синдрома на основании определения психосоматических характеристик пациента и присутствия полиморфных маркеров генов лептина, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов определена достаточным объемом исследованного экспериментального материала, тщательным подходом к отбору групп пациентов и групп контроля. Для исследований использовался широкий спектр методов, имеющих смысловые патогенетические связи с получаемыми результатами. Работа воспринимается как комплексное научное произведение и отвечает на многие вопросы в смежных направлениях.

Работа выполнена в Центре коллективного пользования научным оборудованием "Молекулярная биология" Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», аттестованном для гистологических, морфометрических и биохимических исследований. Многочисленные количественные показатели, полученные при реализации морфологического исследования, обрабатывали с использованием методов вариационной статистики, непараметрического Т-критерия Вилкоксона и U-критерия Манн-Уитни, что подтвердило математическую значимость и достоверность полученных результатов.

Общая характеристика работы. Диссертация выполнена в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации. Введение содержит все необходимые разделы: актуальность темы, научная новизна и практическая значимость исследования, цель, задачи, материалы и методы, которые охарактеризованы с точки зрения практического смысла их использования для решения поставленных задач. Изложены основные положения, выносимые на защиту работы, отражены публикации и представление результатов на научных мероприятиях.

Обзор литературы построен как комплексный важный блок с аналитическими данными по истории исследования метаболического синдрома, его эпидемиологии и сравнительного анализа различных систем, критериев диагностики с описанием основных недостатков существующих подходов диагностики и лечения заболевания, а также теорий патогенеза и методов лечения.

Методология исследования отражает логичный дизайн исследования, обоснованы критерии включения и не включения экспериментальных животных и пациентов для создания структурных групп. Подробно описаны методы, позволяющие воспроизвести результаты, с описанием методик, протоколов и реагентов. Отдельное внимание уделено описанию методов морфометрии и медицинской статистики, как важных составляющих объективности полученных результатов.

Полученные результаты логично и последовательно изложены в семи главах, содержащих взаимосвязанные разделы работы.

Третья глава содержит результаты исследования экспериментальных данных у животных с моделированным метаболическим синдромом.

Четвертая глава характеризует ассоциацию генотипов генов лептина, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2* с основными клиническими проявлениями метаболического синдрома.

Пятая глава содержит сведения по результатам биологического тестирования *in vitro* антиоксидантной активности полифенольных продуктов переработки винограда.

Шестая глава включает исследования использования полифенольных продуктов переработки винограда в коррекции метаболического синдрома в эксперименте.

Седьмая глава описывает результаты использования полифенольных продуктов переработки винограда в лечении и профилактике в группах различной степени риска развития гемодинамических осложнений метаболического синдрома.

Замечания и вопросы.

Работа сделана добротной, тщательно продумана и вычитана, однако при знакомстве с ней возникает ряд вопросов, на которые хотелось бы получить ответ:

1. Почему при моделировании метаболического синдрома у крыс применялся именно 2,5% раствор фруктозы? Согласно большинству опубликованных работ, в том числе приводимых диссертантом, авторы используют раствор с концентрацией фруктозы от 10 до 25%.
2. Почему в таблице 9 не приведены исходные, базовые параметры животных (вес и окружность живота) из контрольной группы и группы, получавшей фруктозу? Без этих данных тяжело судить о величине эффекта на введение фруктозы.

3. Как Вы объясняете, что в ряде таблиц (№ 9, 10, 44) значения медианы Me выходят за границы Q1 и Q3?
4. В чем уникальность применяемого Вами препарата «Фэнокор»?
5. В чем состоит новизна предложенных Вами рекомендации в использовании полифенольных продуктов переработки винограда в практике санаторно-курортного лечения гемодинамических осложнений метаболического синдрома?

Сделанные замечания не являются принципиальными и не противоречат общей позитивной оценке диссертационной работы Шрамко Ю.И.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Шрамко Юлианы Ивановны на тему «Механизмы формирования метаболического синдрома и возможности патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов» является законченной научно-квалификационной работой, посвященной изучению механизмов формирования метаболического синдрома с позиций развития синдрома системной воспалительной реакции и активации взаимозависимостей между мембранными и ядерными рецепторами и вторичными посредниками, приводящей к экспрессии множества генов, ответственных за синтез медиаторов воспаления, вызывающих повышение уровня свободных радикалов и активности протеолитических ферментов, что ведет к интенсификации перекисного окисления липидов. Совокупность теоретических положений и предлагаемых методологических подходов, разработанных автором в результате выполнения диссертационной работы, можно квалифицировать как новое научное достижение в патофизиологии, которое вносит существенный вклад в решение актуальных проблем системы здравоохранения: повышение эффективности лечебно-профилактического процесса при внедрении комплексного терапевтического подхода с учетом персонификации диагностики.

Диссертационная работа соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями от 21 апреля 2016 года №535) в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Шрамко Юлиана Ивановна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.3.3 - Патологическая физиология.

Профессор, доктор медицинских наук,
заведующий кафедрой фармакологии факультета
фундаментальной медицины ФГБОУ ВО
«Московский государственный
университет имени М. В. Ломоносова»

Медведев Олег
Стефанович

Медведев Олег Стефанович, доктор медицинских наук (3.3.6 Фармакология и клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»), 119991, Российская Федерация, Москва, Ленинские горы, д. 1. Email: oleg.omedvedev@gmail.com, телефон +7903-745-6208, +7495-932-9979

17 января 2023 г.



О.С. Медведев
ЖЕВНОВА И.А.