

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Зима Анастасии Павловны 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 темы выполненной работы.** Диссертационная работа Шрамко Юлианы Ивановны посвящена проблеме анализа экспериментальных данных по коррекции моделированного метаболического синдрома полифенолами винограда, сопоставленного с данными клинических испытаний действия полифенолов винограда при естественном развитии метаболического синдрома и его кардиоваскулярных осложнений в связи с результатами анализа ассоциации основных проявлений метаболического синдрома с полиморфными маркерами генов лептина, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*. Абдоминальное ожирение входит в число основных признаков метаболического синдрома и сопровождается синтезом активных форм кислорода и различных провоспалительных медиаторов, что приводит к развитию синдрома системной воспалительной реакции, приводящего к нарушениям углеводного обмена. Существенную роль в развитии каскада патогенетических процессов, развивающихся на фоне абдоминального ожирения, отводят адипокинам, особенно адипонектину и лептину. Дефицит данных адипокинов обусловлен мутацией в их генах и генах, отвечающих за синтез их рецепторов. Поэтому изучение вариаций в генах адипонектина и лептина и генов рецепторов к адипонектину позволит выявить пациентов с большим риском неблагоприятных последствий ожирения и применять по отношению к ним более целенаправленную терапию. На сегодняшний день поиск методов, направленных на снижение объема жировых депо и профилактику заболеваний, связанных с абдоминальным ожирением у человека, остается актуальным. Несмотря на разнообразие предложенных способов снижения веса, остается открытым вопрос о применении

специализированных пищевых концентратов (особенно отечественного производства), обладающих подобным эффектом.

Учитывая изложенное, диссертационная работа Шрамко Ю.И., целью которой явилось установление роли провоспалительных механизмов и генетических факторов в патогенезе метаболических и структурных нарушений при развитии метаболического синдрома и обоснование возможности использования продуктов, насыщенных полифенолами, для профилактики и коррекции его развития, представляется актуальной и значимой для медицинской науки и практики.

Диссертационная работа выполнена по плану научно-исследовательской работы кафедры общей и клинической патологической физиологии Института «Медицинская академия имени С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Направленность работы соответствует стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации и Республике Крым, приоритетными направлениями которой являются ускоренное развитие фундаментальных и прикладных научных исследований, внедрение и использование их результатов в интересах здравоохранения, в том числе, для оптимизации санаторно-курортного и реабилитационного лечения социально значимых заболеваний, таких как метаболический синдром и его сердечно-сосудистые осложнения.

**Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации** определяется тем, что соискателем разработаны критерии применения энотерапии с использованием насыщенными полифенолами винограда продуктов в комплексном санаторно-курортном лечении больных с сердечно-сосудистыми осложнениями метаболического синдрома, основанные на сопоставлении объективных, функциональных и лабораторных исследований, на основании результатов которых определяется функциональный класс стенокардии и недостаточности кровообращения, степень и стадия артериальной гипертензии, стратификация факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, уровень антиоксидантного статуса и степень напряжённости острофазового ответа. Кроме того, с помощью генетического тестирования определяются группы риска развития

основных признаков метаболического синдрома и его сердечно-сосудистых осложнений.

Установлено, что при экспериментальном метаболическом синдроме возникают изменения в механизмах внутриклеточного метаболизма жирных кислот и обмена адипоцитов, метаболические и воспалительные нарушения, которые приводят к морфологическим изменениям в органах-мишенях.

Установлено, что величина антиоксидантной активности полифенольных продуктов *in vitro* возрастает по мере увеличения концентрации полифенолов, что нашло подтверждение в эксперименте и при клинических исследованиях применения полифенольных продуктов переработки винограда, которые у исследуемых пациентов приводили к стабилизации гликемии, снижению уровня С-реактивного белка, ослаблению перекисного окисления липидов и усилению механизмов антиоксидантной защиты.

Установлен потенциал интегральной функциональной активности полифенольных продуктов переработки винограда, соответствующий суточной дозе потребления полифенолов 10 мг/кг массы тела при комплексной реабилитации больных метаболическим синдромом и его гемодинамическими осложнениями – ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью. Концентрация фенольных веществ в этой продукции является достаточным показателем для расчета необходимой терапевтической дозировки.

**Значимость для науки и практики полученных соискателем результатов.** Результаты проведенных Шрамко Ю.И. исследований значительно расширяют представления о патогенезе метаболического синдрома. Результаты исследования могут быть использованы для создания индивидуализированных рекомендаций по выявлению факторов риска развития метаболического синдрома и его циркуляторных осложнений и разработки персональных программ профилактики, лечения и реабилитации пациентов с указанной патологией. Соискателем определены ключевые звенья патогенеза метаболического синдрома для направленной терапии концентратами полифенольных продуктов. Обосновано применение

различных полифенольных концентратов на санаторно-курортном этапе лечения метаболического синдрома.

**Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы.** Полученные Шрамко Ю.И. результаты и практические рекомендации могут быть внедрены в работу профильных лечебно-профилактических учреждений, специализирующихся в области эндокринологии и кардиологии, в образовательный процесс для студентов медицинских ВУЗов, а также в программу подготовки кадров в ординатуре, аспирантуре и по программам дополнительного профессионального образования. Соискателем получен патент на изобретение «Способ диагностики оксидативного стресса при метаболическом синдроме» (№2763478 от 29.12.2021г.).

**Степень обоснованности и достоверности научных положений результатов и выводов, сформулированных в диссертации,** сомнений не вызывает, что подтверждается использованием при проведении экспериментальных исследований 60 крыс линии Wistar в соответствии с принципом reduction (уменьшение количества животных), большим объемом лабораторных исследований, выполненных с применением современных методик и адекватным статистическим анализом численных данных. О достоверности полученных результатов и обоснованности выводов при клинических исследованиях свидетельствует достаточное количество обследованных лиц (100 пациентов с установленным диагнозом сахарный диабет 2 типа и 100 условно здоровых субъектов – для исследования полиморфных маркеров генов лептина, *ADIPOQ*, *ADIPOR1* и *ADIPOR2*, и 259 больных для исследования использования полифенольных концентратов в комплексе санаторно-курортного лечения).

Экспериментальные исследования по изучению биологических эффектов полифенольных продуктов переработки винограда проведены в Центре коллективного пользования научным оборудованием "Молекулярная биология" Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Протокол эксперимента был рассмотрен и одобрен комитетом по биоэтике ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И.

Вернадского» (протокол № 1 от 17 января 2018 г.) и соответствует указаниям Директивы Совета Европейских сообществ от 24 ноября 1986 г. (86/609 /ЕСС). Для подтверждения развития метаболического синдрома использовали критерии Международной Диабетической Федерации.

Для клинических исследований были отобраны пациенты, поступившие на санаторно-курортное лечение в государственное унитарное предприятие Республики Крым «Санаторий «Ай-Петри» из различных регионов материковой части Российской Федерации. Отбор пациентов для исследования осуществлялся методом сплошной выборки с последующей рандомизацией и учетом критериев срока санаторно-курортного лечения (не менее 15 дней) и информированного согласия пациента для включения в исследование.

Для клинико-генетических исследований было проведено непрерывное одноцентровое поисковое исследование случай-контроль, выполненное одновременно на образцах пациентов с сахарным диабетом 2 типа и здоровых лиц, соответствовавших критериям включения. Забор материала проводился на базе эндокринологического отделения ГБУЗ РК «РКБ им. Н.А. Семашко» (г. Симферополь), а генетические исследования – в Центре коллективного пользования научным оборудованием "Молекулярная биология" Института «Медицинская академия им. С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Материалы диссертации широко апробированы на международных и всероссийских научно-практических мероприятиях. По теме диссертационной работы Шрамко Ю.И. опубликовано 26 научных работ в специализированной печати, из них – 20 в рецензируемых журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий или в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК МОН РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций.

Диссертационная работа Шрамко Ю.И. имеет традиционную структуру, 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. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Принципиальных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

Вопросы к соискателю:

1. Имеется ли преимущество по использованию биотеста на люминесцентных бактериях *in vitro* для оценки антиоксидантной активности по сравнению с традиционными методами?
2. Каковы механизмы обнаруженного Вами феномена подавления липолиза в жировой ткани у животных с экспериментальным метаболическим синдромом?
3. Каковы принципиально новые аспекты механизмов развития метаболического синдрома, полученные Вами в результате выполнения работы, представлены в положении 2, выносимом на защиту?
4. Каковы, по Вашему мнению, механизмы действия полифенолов в борьбе с накоплением висцерального жира и их роль в нормализации функционирования адипоцитов?
5. Каким образом установленный Вами в крымской популяции пейзаж ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов генов лептина с развитием СД2 и метаболического синдрома отличается от такового в других популяциях?
6. Возможна ли экстраполяция полученных Вами результатов и практических рекомендаций на другие заболевания, сопровождающиеся оксидативным стрессом?

### **Заключение**

Диссертационная работа Шрамко Юлианы Ивановны «Механизмы формирования метаболического синдрома и возможности патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология является научно-квалификационной работой, в

которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной проблемы по установлению механизмов формирования метаболического синдрома, обоснованию возможностей его патогенетической коррекции с использованием концентратов полифенольных продуктов, имеющей важное значение для патофизиологии и медицины в целом в области предупреждения и борьбы с социально значимыми болезнями.

По своей актуальности, объему выполненных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация Шрамко Юлианы Ивановны отвечает критериям пункта 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, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры патофизиологии  
ФГБОУ ВО «Сибирский  
государственный медицинский  
университет» Министерства  
здравоохранения Российской  
Федерации, доктор мед. наук



*Зима Анастасия Павловна*  
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ  
Начальник учебного управления  
А.О. Окорочков  
*28.02.2023*

Зима Анастасия Павловна, доктор мед. наук (14.00.16 - патологическая физиология), профессор (по кафедре патофизиологии) Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России); 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2. Email: zima.ap@ssmu.ru, телефон +79138810702.