

## **Отзыв**

официального оппонента, доктора медицинских наук

### **Шевела Екатерины Яковлевны**

на диссертационную работу Гончаровой Натальи Валерьевны «Влияние стимуляции макрофагов на экспериментальную дислипидемию у мышей», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности по специальности 1.5.4 – биохимия.

#### **Актуальность темы диссертационной работы**

Исследование механизмов формирования и терапии атеросклероза является одной из краеугольных проблем современной медицины. Действительно, сердечно-сосудистые заболевания и атеросклеротические поражения сосудов сердца, мозга и артерий нижних конечностей — это ведущие причины сокращения продолжительности жизни и смертности во всех странах. В арсенале врачей имеются препараты, способные затормозить прогрессирование атеросклероза, однако их широкое применение существенно ограничивается высокой стоимостью и развитием серьезных нежелательных явлений при длительном применении таких лекарств. В последние годы неуклонно повышается интерес к препаратам растительного происхождения, в силу их большей физиологичности и безопасности по сравнению с синтетическими лекарственными средствами.

В связи с этим, работа Гончаровой Н. В., в которой исследован гиполлипидемический эффект полисахаридов - маннанов и карбоксиметилированного гликана - на оригинальной модели гиперлипидемии у мышей, вызванной ингибитором липопротеинлипаз детергентом полксамером – 407, несомненно, является актуальной и перспективной.

#### **Структура и общая характеристика работы**

Диссертационная работа Гончаровой Н.В. построена по традиционной схеме и состоит из Введения, Обзора литературы, Материалов и методов, Результатов и их обсуждения, Выводов, Списка литературы. Материал изложен на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирован 37 рисунками и 11 таблицами. Библиографический список включает 310 источников, более 100 из которых опубликованы за последние 5 лет.

Во «Введении» автор описывает актуальность исследования и, исходя из нее, формулирует цель и задачи работы, указывает новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Цель работы сформулирована как исследование влияния полисахаридов (маннанов А и В, карбоксиметилированного –  $\beta$  - 1,3 – D - гликана), стимулирующих активность макрофагов, на динамику изменений липидов в крови и тканях при экспериментальной гиперлипидемии у мышей, вызванной полксамером-407. Для решения этой цели сформулированы четыре задачи, в целом адекватные цели исследования.

Обзор литературы изложен на 45 страницах, что составляет 32% всего диссертационного материала. В обзоре Наталья Валерьевна представила современный взгляд на липидный обмен и формирование атеросклероза; описала препараты, используемые для снижения липидов в настоящее время; изложила механизмы действия полисахаридов; описала хитиназы, как лизосомные ферменты, являющиеся маркерами стимулированных макрофагов. Большинство цитируемых источников опубликовано за последние 10 лет. В целом обзор дает достаточно полное представление о рассматриваемых вопросах; написан хорошим языком, логично выстроен, хорошо иллюстрирован.

В Материалах и методах описаны подходы, используемые автором в исследовании, подробно описан дизайн экспериментов. Работа выполнена на хорошем методологическом уровне с использованием современных методов (биохимические, молекулярно-биологические и электронная микроскопия). Полученные результаты обработаны адекватными методами статистики. Существенных замечаний к данной главе нет.

Результаты собственных исследований описаны на 31 странице и иллюстрированы 22 рисунками и 7 таблицами. Автор дает детальное описание используемой модели - острой и повторной гиперлипидемии у мышей, индуцированной полксамером-407. Далее представляет результаты влияния полисахаридов (маннана А и В, карбоксиметилированного гликана) на экспериментальную гиперлипидемию у мышей, при этом биохимические исследования подтверждаются электронно-микроскопическими данными. В качестве сравнения автор приводит результаты исследования депрессии

макрофагов, вызванной с помощью хлористого гадолиния. Автором исследованы изменения целого ряда параметров - активности протеаз (катепсинов), галактозидазы, лизосомных ферментов хитотриозидазы и экспрессии хитиназ в условиях экспериментальной гиперлипидемии. Полученные данные легли в основу четырех защищаемых положений. Интерпретация автором полученных результатов логична, аргументирована и в большинстве случаев не вызывает возражений.

В «**Заключении**» автор приводит итоговый обзор наиболее важных результатов исследования, дает оценку их фундаментальной и практической значимости. В «**Обсуждении**» автор анализирует собственные результаты в контексте данных мировой литературы и намечает пути дальнейшего развития данной темы. Полученные результаты легли в основу четырех выводов, соответствующих задачам исследования. Выводы и основные положения обоснованы.

#### **Научная новизна, теоретическая и практическая значимость**

Полисахариды представляют значительный интерес для медицины, поскольку обладают стимулирующим действием на макрофаги M2 фенотипа. Механизм действия снижения липидов при использовании полисахаридов (маннанов, карбоксиметилированного гликана) принципиально отличается от механизма действия статинов (аторвастатина), что делает эти препараты привлекательными и перспективными для лечения гиперлипидемий. Автором впервые показано, что полисахариды - маннан и гликан - обладают гиполлипидемическим протективным эффектом, снижая уровень холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности у мышей в условиях экспериментальной гиперлипидемии, вызванной полоксамером - 407. Заслуживает внимания обнаруженный автором факт более выраженного снижения уровня атерогенного холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке мышей при воздействии маннана, по сравнению с аторвастатином. Полученные Гончаровой Н.В. приоритетные данные о влиянии стимуляторов макрофагов на экспериментальную дислипидемию у мышей являются фундаментальной основой для использования полисахаридов в терапии гиперлипидемий и атеросклероза.

#### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Достоверность и обоснованность данных, полученных в диссертационном исследовании, определяется продуманным дизайном работы, подтверждается

высоким методологическим уровнем с использованием современных биохимических, молекулярных, морфологических методов и высокотехнологичного оборудования, а также современными методами статистической обработки результатов. Эксперименты проведены в соответствии с целью и задачами исследования. Выводы диссертации основаны на полученных результатах.

Результаты диссертационной работы опубликованы в российской и международной печати (10 работ по теме диссертации, в том числе 7 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертационных работ), представлены на различных научных форумах и конференциях.

В работе имеется незначительное количество стилистических ошибок, неудачных выражений, которые, однако, не снижают научной ценности полученных результатов и ни в коей мере не умаляют хорошего впечатления от работы.

При ознакомлении с работой возникли следующие вопросы:

- 1) В работе показано, что при повторном введении полноксамера - 407 у мышей развивается гиперлипидемия, которая способствует развитию атеросклероза. Как можно объяснить отсутствие у животных признаков функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, в частности, повышения артериального давления?
- 2) В работе исследовано влияние полисахаридов, стимулирующих макрофаги. Однако макрофаги являются чрезвычайно гетерогенной популяцией клеток, способных изменять свой функциональный фенотип в ответ на различные сигналы микроокружения, причем различные фенотипы макрофагов (M1/M2) демонстрируют оппозитные свойства. В связи с этим хотелось бы уточнить, какой тип активации макрофагов индуцируется изучаемыми полисахаридами.

### **Заключение**

Диссертационная работа Гончаровой Натальи Валерьевны «Влияние стимуляции макрофагов на экспериментальную дислипидемию у мышей», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Короленко Татьяны Александровны, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи — исследовано влияние

полисахаридов, стимулирующих макрофаги, на динамику изменений липидов в циркуляции и тканях при экспериментальной гиперлипидемии у мышей, вызванной полноксимером-407. По объему, методическому уровню, новизне и практической значимости полученных результатов, полноте опубликованных данных в профильных научных журналах, диссертационная работа Гончаровой Натальи Валерьевны полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертационным работам на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Официальный оппонент


Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной иммунотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»

  
Шевела Екатерина Яковлевна

09.03.2022

Адрес организации:

Федеральное гос- жетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», 630099, ж. ул. Ядринцевская, д. 14. Тел. +7(383)222-26-7

Инициалы: подпись   
Ученый секретарь НИИФКИ  
