

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

- ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИНСТИТУТ
ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
(НИИТПМ – ФИЛИАЛ ИЦИГ СО РАН)

Юр.адрес: 630090, Россия, г. Новосибирск,
пр-т Академика Лаврентьева, 10

Факт. адрес: 630089, Россия, г. Новосибирск,
ул. Бориса Богаткова, 175/1

Тел.: (383) 373-09-81, Тел./факс: (383) 264-25-16

e-mail: niitpm.office@gmail.com http://www.iimed.ru

ИНН 5408100138 / КПП 540543001

ОКПО 15766373 ОГРН 1025403657410

от 24.02.2022 № 02-20/54

На № _____ от _____

Утверждаю

Руководитель "НИИТПМ -

филиал ИЦИГ СО РАН"

Д.М.Н.

РАН

вна

И. Рагино

Отзыв ведущей организации

Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» о научно-практической ценности диссертации Гончаровой Натальи Валерьевны «Влияние стимуляции макрофагов на экспериментальную дислипидемию у мышей», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4 – биохимия.

Актуальность темы диссертационной работы

Исследование механизмов развития и терапии атеросклероза является одной из ведущих проблем современной медицины. В этом плане представляют интерес экспериментальные исследования на моделях дислипидемии, позволяющие оценить механизмы защитного гиполипидемического действия новых соединений. Стимуляторы макрофагов полисахариды - перспективны для использования профилактики и лечения дислипидемий при атеросклерозе, диабете и ряде других заболеваний.

Работа Гончаровой Н.В., в которой исследован и показан гипополидемический эффект полисахаридов: маннанов и карбоксиметилированного гликана на оригинальной модели гиперлипидемии у мышей, вызванной ингибитором липопротеинлипаз детергентом полоксамером – 407, является актуальной и перспективной.

Научная новизна исследования

Полисахариды представляют значительный интерес для медицины, так как обладают стимулирующим действием на макрофаги M2 типа посредством воздействия на их рецепторы. 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 гипополидемическим защитным 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.

Помимо гипополидемического эффекта, который рассматривался в этой работе, полисахариды могут обладать множественным действием, в том числе улучшением состояния при других болезнях связанных с накоплением патологических соединений, а также противоопухолевой активностью. Эта тема является перспективной и интенсивно изучается.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

Диссертационная работа Натальи Валерьевны основана на большом экспериментальном материале, результаты которого отражены в положениях, выносимых на защиту и выводах. Эксперименты по введению мышей в состояние гиперлипидемии и по влиянию на нее стимуляторов макрофагов были тщательно спланированы и выполнены. Цели диссертационного исследования соответствуют выбранной теме, выводы тождественны поставленным задачам. Работа выполнена на высоком методологическом уровне с использованием современных биохимических, молекулярных, морфологических методов и высокотехнологичного оборудования. Заслуживает одобрения исследование состояния мембран лизосом с помощью оценки свободной активности бета-галактозидазы. Оригинальной частью диссертационной работы является фрагмент, посвященный изучению активности и экспрессии хитиназ – хитотриозидазы и кислой АМКазы. Автором обнаружено увеличение активности хитотриозидазы в сыворотке крови мышей при индуцированной экспериментальной гиперлипидемии, предварительное введение маннана сопровождалось еще большим увеличением активности фермента. В работе показано увеличение экспрессии хитиназ в печени мышей в условиях экспериментальной гиперлипидемии и воздействию на нее полисахаридов, отражающее стимуляцию лизосомной активности макрофагов.

Представляют интерес данные морфометрического метода и электронной микроскопии о снижении объема липидных капель при предварительном введении маннана мышам, в условиях экспериментальной гиперлипидемии, подтверждающие снижение липидов печени и защитный гиполлипидемический эффект маннана.

Значимость для науки и практики

Результаты проведенных исследований вносят существенный вклад в понимание механизма развития атеросклероза, роли макрофагов в этом процессе и защитного действия полисахаридов.

Представляет интерес гиполлипидемический эффект маннана и гликана в отношении гиперлипидемии, что может быть использовано в практической медицине для профилактики и лечения дислипидемий смешанного типа с

преобладанием гипертриглицеридемий. Стимуляторы макрофагов полисахариды маннан А и В, карбоксиметилированный гликан могут быть использованы для лечения болезней, связанных с внутриклеточным накоплением липидов в том числе: ишемическая болезнь сердца, инсульт, стеатогепатит.

Структура и общая характеристика работы

Диссертационная работа Гончаровой Н.В. изложена на 139 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 рисунками и 11 таблицами. Библиографический список включает 310 источников, более 100 из которых опубликованы последние 5 лет.

Во «введении» автор представила актуальность проблемы и кратко выразила суть исследования. Сформулированы цели и задачи диссертационной работы.

В главе «обзор литературы» Наталья Валерьевна представила современный взгляд на липидный обмен и формирование атеросклероза, а также описала препараты, используемые для снижения липидов в настоящее время. Автор изложила механизмы действия полисахаридов, описала хитиназы, как лизосомные маркеры стимулированных макрофагов.

В работе использованы биохимические, молекулярно-биологические и электронномикроскопические методы исследования. В главе «материалы и методы исследования» подробно описан дизайн экспериментов.

В главе «результаты исследований» представлены экспериментальные данные в виде таблиц и рисунков. Автор показывает результаты острой и повторной гиперлипидемии у мышей, индуцированной полксамером-407. Затем описано влияние полисахаридов маннана А и В, карбоксиметилированного гликана на экспериментальную гиперлипидемию у мышей. Отмечено, что биохимические исследования подтверждаются электронно микроскопическими данными. Показаны результаты исследования активности и экспрессии хитиназ в условиях экспериментальной гиперлипидемии.

В «заключении» автор приводит итоговый обзор наиболее важных результатов исследования, дает оценку их фундаментальной и практической

значимости. В «обсуждении результатов» отражены актуальность, новизна и дальнейшее развитие данной темы. Выводы сформулированы по результатам исследования в соответствии с задачами.

Результаты данных, представленные в диссертационной работе Гончаровой Н.В., опубликованы в 12 научных печатных статьях, последняя из которых вышла в 2021 году и 10 абстрактах, доложенных и обсужденных на отечественных и зарубежных научных конференциях.

Замечания по работе

В качестве замечаний к работе, можно отметить, что некоторые предложения требуют редакции и устранения стилистических ошибок, это существенно не влияет на значимость, новизну и перспективность представленных данных.

Замечание по оформлению рисунка 24 «липиды сыворотки крови мышей при повторном введении р-407» о нечеткости разделения периодов проведения экспериментов.

Заключение

Диссертационная работа Гончаровой Натальи Валерьевны «Влияние стимуляции макрофагов на экспериментальную дислипидемию у мышей», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 1.5.4. – биохимия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой исследовано влияние полисахаридов, стимулирующих макрофаги – маннанов А и В, карбоксиметилированного гликана, на динамику изменений липидов в крови и тканях при экспериментальной гиперлипидемии у мышей, вызванной полксамером-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.

Отзыв заслушан и обсужден на Межлабораторном семинаре Лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН 22 февраля 2022 г., протокол № 2022/2.

Заведующая Лабораторией клинических
биохимических и гормональных исследований
терапевтических заболеваний
НИИТПМ – филиал
Доктор биологических наук

 Каштанова Е.В.

Подпись заведующей
биохимической и
терапевтической
НИИТПМ – филиал
Доктора биологических наук
Ученый секретарь
К.м.н.

Каштанова Е.В.

Романова Т.И. заверяю:
ИЦиГ СО РАН,

Романова Т.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН), 630089, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, тел.: +7 (383) 373-09-89, эл. почта: niitpm.office@gmail.com, сайт: <https://iimed.ru>