

ОТЗЫВ

официального оппонента – доктора биологических наук, профессора Белослудцева Константина Николаевича на диссертационную работу Бороздиной Натальи Андреевны «Исследование эффективности пептидных ингибиторов α -амилаз из *Heteractis magnifica* на экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа в качестве пероральных антигипергликемических препаратов», представленную на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет – хроническое метаболическое заболевание, характеризующееся стойкой гипергликемией, возникающей вследствие дефицита инсулина (сахарный диабет 1 типа) и/или инсулинорезистентности (сахарный диабет 2 типа), что приводит к развитию гипергликемии, гиперлипидемии и прочим нарушениям обмена веществ. Хроническое течение сахарного диабета сопровождается инвалидизацией больных и смертностью из-за сопутствующих осложнений. Сахарный диабет и его осложнения являются лидирующей глобальной угрозой здоровью и работоспособности человека в 21 веке. Они представляют собой самую распространенную эндокринную патологию в России и большинстве зарубежных стран. Согласно данным Международной диабетической федерации в 2024г. в мире насчитывалось 589 миллионов больных сахарным диабетом, т.е. более 10% взрослого населения мира (от 20 до 79 лет). В России таких пациентов более 5 миллионов человек. Современный образ жизни общества и наблюдающийся неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом в последние годы в нашей стране и в мире указывает на актуальность исследований молекулярных механизмов патогенеза сахарного диабета 2 типа и сопутствующих ему осложнений, а также разработки новых фармакологических, генетических и физиологических подходов к лечению этого заболевания. Именно решению этих вопросов посвящено диссертационное исследование Бороздиной Н.А., целью которого являлось изучение фармакологических свойств пептидных ингибиторов α -амилаз из *Heteractis magnifica* на экспериментальной модели

сахарного диабета 2 типа *in vivo*. В своей работе автор продемонстрировал, что новые пептидные молекулы магнификамид и магнификамид-II, обладающие амилазной активностью имеют значительную трансляционную ценность в контексте разработки терапевтических стратегий для клинической практики лечения сахарного диабета 2 типа.

Общая характеристика, структура и оформление диссертации.

Диссертационная работа Бороздиной Натальи Андреевны составлена по традиционной схеме. Она включает в себя введение, литературный обзор, описание материалов и методов исследования, изложение результатов, их обсуждение, выводы, список цитируемой литературы. Работа изложена на 112 страницах. Иллюстративный материал представлен 3 таблицами и 23 рисунками. Список литературы включает 174 наименования, в том числе 133 иностранных источника.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулированы цель и задачи. Также обсуждается научная новизна и практическая значимость работы, описана методология исследования, личный вклад, степень достоверности и апробации материала, а также сведения о публикациях.

В главе «Обзор литературы» Наталья Андреевна обобщает современные сведения по изучаемой проблематике. Представлены существующие методы терапии сахарного диабета 2 типа и их недостатки, описаны подходы по исследованию метаболических нарушений при сахарном диабете 2 типа – экспериментальные модели на лабораторных животных. Описаны потенциальные перспективы применения ингибиторов α -амилаз в контроле постпрандиальной концентрации глюкозы. Описаны структура, выделение, очищение, и эффективность ингибиторов α -амилаз из *Heteractis magnifica in vitro*.

В главе «Материалы и методы» автор описывает дизайн исследования, условия содержания лабораторных животных и манипуляции, регистрация физиологических и клинических показателей. Также описаны методы для

проведения фармакодинамических исследований на мышах. Используемые методы и применение представленного количества животных адекватны поставленным задачам диссертационной работы. Полученные данные корректно обработаны и статистически проанализированы. Можно с уверенностью заключить, что исследование проведено Натальей Андреевной на хорошем методическом уровне, необходимом для доклинических исследований

В главе «Результаты исследования» изложены основные результаты научного исследования. Демонстрируются эффективные дозы магнификамида и магнификамида-II при однократном пероральном введении животным. Показано, что магнификамид-II в дозах 0,005 мг/кг и 0,01 мг/кг эффективно снижает постпрандиальный уровень глюкозы при однократном введении. Автор тем самым выделяет ключевую молекулу лидер и концентрации, которые планирует использовать на следующих этапах. На экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа Бороздина Н.А. показывает, что магнификамид-II в дозах 0,005 мг/кг и 0,01 мг/кг при многократном введении значительно снижает массу тела, концентрацию глюкозы натощак, диаметр адипоцитов висцеральной жировой ткани, препятствует развитию симптомов диабетической нейропатии.

В разделе «Обсуждение результатов» автор обобщает, анализирует и сравнивает полученные в диссертационной работе результаты с литературными данными. Диссертация завершается 4-мя выводами. Выводы и научные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели диссертационного исследования и подтверждаются полученными результатами. Представленные выводы оригинальны.

Степень достоверности результатов исследований, положений и заключений

В представленной работе Бороздиной Н.А. были использованы современные методы исследования в области фармакологии. Эффективность тестируемых веществ была определена на валидированных

экспериментальных моделях гипергликемии и метаболического синдрома по типу сахарного диабета 2 типа. Количество и вид животных, используемых для экспериментов, обоснованы. Также о достоверности полученных данных свидетельствует то, что они были опубликованы в международных и российских рецензируемых журналах. По результатам исследования Бороздиной Н.А. опубликовано 4 статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science и Scopus, и получено 1 решение о выдаче патента Российской Федерации. Таким образом, достоверность результатов, положений и заключения не вызывает сомнений.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует требованиям п.2. Разработка и фармакологическая валидация экспериментальных моделей патологических состояний и п.6. Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека., паспорта специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Научная новизна, теоретическая и практическая ценность исследования

Результаты диссертационной работы свидетельствуют об эффективности магнификамида-II в отношении метаболических и физиологических нарушений при экспериментальном сахарном диабете 2 типа, и позволяют продолжать исследования пептида в качестве перорального антигипергликемического препарата для лечения сахарного диабета 2 типа. Исследуемый пептид магнификамид-II проявил себя как высокоэффективная и безопасная альтернатива для низкомолекулярных ингибиторов α -амилаз. Диссертационная работа включает исследование, являющееся одним из этапов регистрации лекарственных препаратов. Основные положения диссертационной работы внедрены и используются в Лаборатории

биологических испытаний Филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук.

Пожелания, вопросы и замечания.

Давая положительную оценку полученным результатам и сделанным выводам, хотел бы остановиться на некоторых моментах, которые вызывают вопросы.

1. С чем связан выбор модели сахарного диабета «длительная высокожировая диета», а не модель комбинации высокожировой диеты с низкими дозами стрептозотоцина, с учетом того, что обе модели упоминались в обзоре литературы.
2. С чем автор исследования связывает результат, что лишь одна концентрация магнификамида (Mgf) работала при проведении крахмального теста у животных с сахарным диабетом 1 типа (рис. 8 диссертации). Постулат, что это «может быть связано с характерным куполообразным эффектом» не раскрывает данный феномен.

Критических замечаний, затрагивающих сущность диссертационной работы, нет.

Заключение

Таким образом, следует признать, что диссертационная работа Бороздиной Н.А. содержит новые научные результаты, имеющие важное значение для развития фармакологии и биомедицины. Содержание автореферата и опубликованных статей полностью отражает содержание диссертации. Считаю, что диссертационная работа Натальи Андреевны Бороздиной на тему «Исследование эффективности пептидных ингибиторов α -амилаз из *Heteractis magnifica* на экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа в качестве пероральных антигипергликемических препаратов» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства

Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в действующей редакции),
предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата
биологических наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой
степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6.
Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки).

Официальный оппонент

Проректор по инновационной деятельности,
профессор кафедры биохимии,
клеточной биологии и микробиологии
ФГБОУ ВО «Марийский
государственный университет»




доктор биологических наук,
профессор
Белослудцев
Константин Николаевич

Адрес: 424000, Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1, Федеральное
государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Марийский государственный университет»

Телефон: (8362)68-80-02

Сайт: www.marsu.ru; e-mail: bekonik@gmail.com

18.11.2025

В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Белослудцеве Константине Николаевиче по диссертации Бороздиной Натальи Андреевны на тему: «Исследование эффективности пептидных ингибиторов α -амилазы из *Netelactis magnifica* на экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа в качестве пероральных антигипергликемических препаратов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Белослудцев Константин Николаевич	1979, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный Университет», проректор по инновационной деятельности, профессор кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии	Доктор биологических наук, профессор 03.01.02 Биофизика	1. Belosludtsev K.N., Starinets V.S., Talanov E.Y., Mikheeva I.B., Dubinin M.V., Belosludtseva N.V. (2021) Alisporivir Treatment Alleviates Mitochondrial Dysfunction in the Skeletal Muscles of C57BL/6NCRl Mice with High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 22, 9524. DOI: 10.3390/ijms22179524 2. Belosludtsev K.N., Starinets V.S., Belosludtsev M.N., Mikheeva I.B., Dubinin M.V., Belosludtseva N.V. (2021) Chronic treatment with dapagliflozin protects against mitochondrial dysfunction in the liver of C57BL/6NCRl mice with high-fat diet/streptozotocin-induced diabetes mellitus. <i>Mitochondrion</i>. 59, 246-254. DOI: 10.1016/j.mito.2021.06.008. 3. Belosludtseva N.V., Ilzorkina A.I., Serov D.A., Dubinin M.V., Talanov E.Y., Karagayur M.N., Primak A.L., Liu J., Belosludtsev K.N. (2024) ANT-Mediated Inhibition of the Permeability Transition Pore Alleviates Palmitate-Induced Mitochondrial Dysfunction and Lipotoxicity. <i>Biomolecules</i> 14,

				1159. Doi: 10.3390/biom14091159
				4. Belosludtseva, N.V.; Starinets, V.S.; Mikheeva, I.B.; Belosludtsev, M.N.; Dubinin, M.V.; Mironova, G.D.; Belosludtsev, K.N. (2022) Effect of Chronic Treatment with Uridine on Cardiac Mitochondrial Dysfunction in the C57BL/6 Mouse Model of High-Fat Diet–Streptozotocin-Induced Diabetes. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 23, 10633. Doi: 10.3390/ijms231810633
				5. Belosludtsev KN, Serov DA, Ilzorkina AI, Starinets VS, Dubinin MV, Talanov EY, Karagayur MN, Primak AL, Belosludtseva NV. (2023) Pharmacological and Genetic Suppression of VDAC1 Alleviates the Development of Mitochondrial Dysfunction in Endothelial and Fibroblast Cell Cultures upon Hyperglycemic Conditions. <i>Antioxidants (Basel).</i> 12(7):1459. doi: 10.3390/antiox12071459.

Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Оппонент

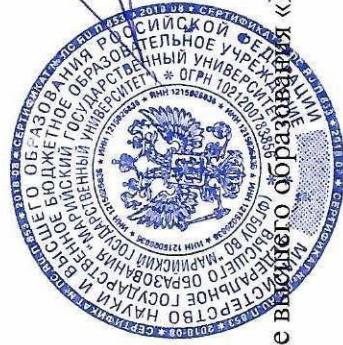
Доктор биологических наук, профессор, 03.01.02 Биофизика
ФГБОУ ВО «Марийский государственный Университет»,
проректор по инновационной деятельности,
профессор кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Марийский государственный Университет»,
424000, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, д. 1

Тел. +7 (8362) 68-80-16

E-mail: bekonik@gmail.com

Официальный сайт: <https://marsu.ru>



Белослудцев К.Н.

07.10.2025