

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, заведующего лабораторией ингибиторов вирусных протеаз ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Хвостова Михаила Владимировича 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» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Бороздиной Натальи Андреевны посвящено исследованию фармакологической эффективности пептидных ингибиторов α -амилаз магнификамида и магнификамида-II на экспериментальной модели сахарного диабета в отношении физиологических и бioхимических показателей у мышей. В диссертации поднимается фундаментальная проблема поиска новых терапевтических стратегий в лечении сахарного диабета 2 типа. Исследование активности пептидных соединений, взаимодействующих с мишениями, ответственными за развитие метаболических нарушений, является актуальной задачей фармакологии. Коллектив ученых из Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН выделили и охарактеризовали структуры магнификамида и магнификамида-II, продемонстрировали их высокую ингибиторную активность *in vitro* в отношении α -амилаз человека. Эти результаты поднимают необходимость в дальнейшем исследовании эффективности пептидов на экспериментальных моделях сахарного диабета 2 типа *in vivo*. Таким образом, диссертационная работа Бороздиной Н.А. является логичным продолжением исследования противодиабетической активности новых пептидных молекул на экспериментальных моделях.

Новизна исследования и полученных результатов диссертации

Автором получены результаты эффективности магнификамида и

магнификамида-II на экспериментальных моделях гипергликемии и сахарного диабета 2 типа при пероральном однократном и 28-дневном введении.

Научная новизна исследования заключается в получении автором данных об эффективных дозах магнификамида и магнификамида-II при однократном пероральном введении гипергликемическим мышам на первом этапе исследования. Впервые определено, что эффективной однократной дозой при пероральном введении является доза магнификамида 0,005 мг/кг, а магнификамида-II – 0,01 мг/кг и 0,005 мг/кг у гипергликемических мышей.

Автором впервые получены данные о влиянии магнификамида-II в дозе 0,05 мг/кг при пероральном ежедневном введении на физиологические и биохимические параметры мышей с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа, такие как масса тела, потребление корма, концентрация глюкозы в крови, постпрандиальная концентрация глюкозы, инсулинерезистентность, диаметр адипоцитов висцеральной жировой ткани, чувствительность к охлаждению и нагреванию задних конечностей у животных.

Таким образом, автором расширены представления о возможностях использования пептидных ингибиторов α -амилаз из *Heteractis magnifica* в качестве пероральных препаратов для терапии сахарного диабета 2 типа.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационной работы демонстрируют высокую эффективность магнификамида-II в дозах 0,01 мг/кг и 0,005 мг/кг при длительном пероральном введении мышам с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа. Показано, что эффективные дозы пептида достаточно низкие при сравнении с эффективной дозой акарбозы, составляющей 24 мг/кг. Положения диссертационного исследования Бороздиной Н.А. 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.

Обоснованность и достоверность основных положений, результатов и выводов диссертации

Диссертационное исследование по изучению эффективности ингибиторов α -амилаз из *Heteractis magnifica* выполнено с использованием современных фармакологических методов. Эксперимент по подбору доз классически построен и позволяет идентифицировать эффективные дозы пептидов. Количество животных, используемое в каждой группе, приведено в материалах и методах и является достаточным для оценки валидности экспериментальной модели и эффективности тестируемых пептидов. Экспериментальная модель гипергликемии и сахарного диабета 2 типа были валидированы путем введения в эксперименты группы с препаратами сравнения. Обеспечение стандартизированного содержания и тестирования животных, соответствующий статистический анализ полученных данных и сравнение результатов диссертационного исследования с литературными данными позволяет подтвердить достоверность результатов.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, содержит 23 рисунка и 3 таблицы, и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Список литературы включает 174 наименования, в том числе 133 иностранных источника. Диссертация представляет собой фармакологическое исследование, оформленное в соответствии с существующими требованиями.

В первой главе приведен литературный обзор по теме диссертационной работы. Описаны типы сахарного диабета и осложнения, возникающие при сахарном диабете, перечислены методы терапии сахарного диабета 2 типа. Отдельное внимание уделено перспективе использования ингибиторов α -

амилаз в терапии сахарного диабета 2 типа. Приведены структуры и результаты *in vitro* исследований ингибиторов α -амилаз из *Heteractis magnifica*, осуществленные коллективом ученых из Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН. Описаны варианты экспериментальных моделей сахарного диабета 2 типа и их особенности.

Во второй главе приведены материалы и методы диссертационного исследования. Описаны дизайны по подбору эффективных доз и исследованию эффективных доз магнификамида-II на экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа. Описана каждая манипуляция на животных, в том числе введение тестируемого пептида и регистрация физиологических и биохимических показателей. Методы регистрации физиологических и биохимических параметров соответствуют цели исследования. Приведены соответствующие методы статистической обработки данных.

В третьей главе подробно описаны результаты исследования эффективности магнификамида и магнификамида-II. В частности, представлены результаты сравнения доз пептидов при их однократном пероральном введении, продемонстрировано, что эффективной является доза магнификамида 0,005 мг/кг, а магнификамида-II – 0,01 мг/кг и 0,005 мг/кг. Магнификамид-II в дозах 0,005 мг/кг и 0,01 мг/кг значительно снижает массу тела и диаметр адипоцитов висцеральной жировой ткани, концентрацию глюкозы натощак у мышей C57BL/6 с экспериментальным сахарным диабетом.

Обсуждение результатов включает в себя обобщение результатов, полученных при моделировании экспериментального сахарного диабета 2 типа и оценке эффективности магнификамида-II. Предположены механизмы действия магнификамида-II при многократном пероральном введении.

Выводы сформированы на основании полученных результатов и соответствуют поставленной цели диссертационного исследования.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 4 научных работы (из них категории К-1 – 1 и К-2 – 2) Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат в полной мере отражает содержание диссертационного исследования, соответствует его разделам, положениям и выводам.

Вопросы и замечания

1. Как вы можете объяснить отсутствие эффекта у акарбозы по сравнению с исследуемыми веществами при изучении чувствительности животных к нагреванию при длительном введении веществ мышам с СД2?

2. Для акарбозы известны нежелательные побочные эффекты на ЖКТ приводящие к снижению приверженности терапии данным ЛС, у MgI и MgII аналогичный механизм действия и, следовательно, можно ожидать такие же побочные эффекты. Как по вашему мнению можно оценить клиническую перспективность исследованных веществ?

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Бороздиной Натальи Андреевны на тему «Исследование эффективности пептидных ингибиторов α-амилаз из *Heteractis magnifica* на экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа в качестве пероральных антигипергликемических препаратов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук, является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по исследованию эффективности перспективных пептидных соединений *in vivo* для поиска терапевтических стратегий в лечении

сахарного диабета 2 типа, что имеет существенное значение для фармакологии.

Диссертационная работа Бороздиной Натальи Андреевны по своей актуальности, научной новизне, объему представленных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки).

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук

(3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология)

заведующий лабораторией ингибиторов вирусных протеаз

Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук

Адрес: Россия, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9

E-mail: khvostov@nioch.nsc.ru

Рабочий телефон: (383) 330-36-63

/ М.В. Хвостов /

06 . 11 .2025 г.

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

/ М.В. Хвостов /

Подпись доктора биологических наук, Хвостова Михаила Владимировича
заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН
кандидат химических наук



Р.А. Бредихин

06 . 11 .2025 г.

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 Хвостове Михаиле Владимировиче
по диссертации Бороздиной Натальи Андреевны на тему: «Исследование эффективности пептидных ингибиторов α-амилаз из
Heteractis magnifica на экспериментальной модели сахарного диабета 2 типа в качестве пероральных антигипогликемических 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
Хвостов Михаил Владимирович	1983, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), заведующий лабораторией ингибиторов вирусных протеаз	Доктор биологических наук 14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология	<p>1. 9-N-n-alkyl Berberine Derivatives: Hypoglycemic Activity Evaluation / M. V. Khvostov, E. D. Gladkova, S. A. Borisov [et al.] // Pharmaceuticals. – 2022. – Vol. 15. – № 1. – P. 44. – DOI: 10.3390/pharmaceutics15010044.</p> <p>2. Antidiabetic Effect of Dihydroberutolonic Acid Derivatives as Ppar/γ Agonists / M. V. Khvostov, M. E. Blokhin, S. A. Borisov [et al.] // Scientia Pharmaceutica. – 2024. – Vol. 92. – № 4. – P. 65. – DOI: 10.3390/scipharm92040065.</p> <p>3. Study of Hypoglycemic Activity of Novel 9-N-alkyltetrahydroberberine Derivatives / M. V. Khvostov, E. D. Gladkova, S. A. Borisov [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – № 22. – P. 14186. – DOI: 10.3390/ijms232214186.</p> <p>4. Synthesis and Pharmacological Evaluation of (+)-</p>

		Usmic Acid Derivatives as Hypoglycemic Agents / S. A. Borisov, O. A. Luzina, M. V. Khvostov [et al.] // Molbank. – 2022. – № 4. – P. M1459. – DOI: 10.3390/M145.
		5. The Study of Hypoglycemic Activity of 7-Terpenylcoumarins / S. Kuranov, M. Marenina, D. Ivankin [et al.] // Molecules (Basel, Switzerland). – 2022. – № 24. – № 8663. – DOI: 10.3390/molecules27248663.

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, 14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожкова
Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН),
заведующий лабораторией ингибиторов вирусных протеаз
«ОГ» 10 2025 г.

Хвостов М.В.

Бредихин Р.А.

Подпись доктора биологических наук Хвостов М.В. заверяю:
Ученый секретарь НИОХ СО РАН, кандидат химических наук
Бредихин Роман Андреевич
«ОГ» 10 2025 г.



Организация (полное наименование)
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожкова
Сибирского отделения Российской академии наук
Адрес организации: Россия, 630090. г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д.9
Тел. +7 (383) 330-88-50
E-mail: benzol@nioch.nsc.ru
Официальный сайт: <http://web3.nioch.nsc.ru/nioch/index.php/ru/>