

Заключение

диссертационного совета ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15 сентября 2020 года № 4

О присуждении Болевич Стефани Сергеевне, гражданке России, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Обоснование патогенетической терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 повреждения сердца у крыс с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа в условиях гипоперфузии и последующей реперфузии миокарда» в виде рукописи по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология, принята к защите 25 июня 2020 г., протокол № 2 диссертационным советом ДСУ 208.001.08 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора Университета № 0465 от 28.05.2020г.)

Болевич Стефани Сергеевна 1989 года рождения, в 2012 году с отличием окончила ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2019 году закончила очную аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2019 Болевич Стефани Сергеевна работает ассистентом кафедры патофизиологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и врачом-эндокринологом GVM Internation по настоящее время.

Диссертация «Обоснование патогенетической терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 повреждения сердца у крыс с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа в условиях гипоперфузии и последующей реперфузии миокарда» по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология, выполнена на кафедре патологии человека Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

- член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор Литвицкий Петр Францевич, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), кафедра патофизиологии Института клинической медицины, заведующий кафедрой;
- доктор медицинских наук, профессор Яковлевич Владимир, Университет г.Крагуевац (Сербия), Факультет медицинских наук, декан.

Официальные оппоненты:

- Цыган Василий Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, кафедра патологической физиологии, заведующий кафедрой;
- Тверская Марина Сергеевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, отдел

экспериментальной хирургии НИИ клинической хирургии, главный научный сотрудник – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, г. Москва в своем положительном заключении, подписанном доктором медицинских наук, профессором Благонравовым Михаилом Львовичем, заведующим кафедрой физиологии им. В.А.Фролова медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, г. Москва указала, что в целом, по своей актуальности, современному методологическому уровню, научной новизне и практической значимости результаты, полученные в диссертационной работе Болевич Стефани Сергеевны на тему «Обоснование патогенетической терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 повреждения сердца у крыс индуцированным сахарным диабетом 2-го типа в условиях гипоперфузии и последующей реперфузии миокарда», позволили решить актуальную научную задачу патологической физиологии по изучению эффективности антидиабетического, антиатерогенного и кардиопротективного действия ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина и валдаглиптина. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 - Патологическая физиология.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры патофизиологии и клинической патофизиологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, г. Москва – Порядина Геннадия Васильевича; профессора медицины Гарвардского медицинского университета, США, Бостон – Елены Айкава; профессора медицины, директора Центра экспериментальной медицины, Словакия, Братислава, Президента Международного общества патофизиологов – Ольги Печановой.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГАО ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Соискатель имеет 4 опубликованных работы по теме диссертации, общим объемом 0,71 печатных листа, все в зарубежных изданиях, 2 из которых индексируемых в журналах базы данных Scopus.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. The effects of dpp4 inhibitors on lipid status and blood pressure in rats with diabetes mellitus type 2.- **Bolevich St.**, Draginic N., Andjic M., Jeremic N., Bolevich Se., Litvitskiy P., Jakovljevic V.- **Serbian Journal of Experimental and Clinical Research.** – 2019. - vol.20(4).- p.301-307.

2. The effect of the chronic administration of dpp4-inhibitors on systemic oxidative stress in rats with diabetes type 2. – **Bolevich St.**, Milosavljevic I., Draginic N., Andjic M., Jeremic N., Bolevich Se., Litvitsky P., Jakovljevic V.- **Serbian Journal of Experimental and Clinical Research.** – 2019.- vol.20(3).- p.199-206.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований решена актуальная для медицины научная задача по выявлению эффектов воздействия ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) на механизмы развития и проявления сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Доказано, что: - применение ингибиторов ДПП-4 у крыс снижает выраженность проявлений СД 2-го типа;

- ингибиторы ДПП-4 обеспечивают у крыс с индуцированным СД 2-го типа существенный кардиопротективный эффект;

- раздельное применение ингибиторов ДПП-4: и ситаглиптина и саксаглипина оказывает антиатерогенное действие у крыс с СД 2-го типа, вызывая значительное снижение содержания в миокарде и крови проатерогенных липидов: холестерина и триглицеридов низкой плотности при одновременной тенденции к повышению уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности в сравнении с животными без применения указанных препаратов;

- ингибиторы ДПП-4: саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин снижают в миокарде и в крови животных с СД 2-го типа содержание прооксидантных факторов;

- трехнедельное профилактическое введение животным с СД 2-го типа ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина и, особенно, ситаглиптина и вилдаглиптина обеспечивает повышение эффективности антиоксидантных факторов организма.

Теоретическая значимость исследования.

Результаты исследования выявили, что антидиабетическое и кардиопротективное действие ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина у крыс с СД 2-го типа, в существенной мере обусловлено их способностью: – снижать степень инсулинорезистентности тканей;

– оказывать антиатерогенное действие;

- ингибировать процесс избыточной генерации прооксидантных факторов (супероксидного анион радикала и перекиси водорода, инициирующих процесс липопероксидации);
- повышать эффективность антиоксидантных механизмов (активность супероксиддисмутазы и каталазы, а также содержание глутатиона в крови).

Полученные данные расширяют и аргументируют теоретические представления, с одной стороны, о ключевых звеньях патогенеза СД 2-го типа, а с другой о механизмах реализации действия исследованных ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики.

Материалы диссертации по исследованию эффектов ингибиторов ДПП-4 рекомендуются для использования в практике научных исследований патогенеза СД 2-го типа, его ранних и поздних осложнений, а также – для разработки и апробации методов его патогенетической терапии и профилактики в практической медицине для обеспечения кардиопротективного эффекта как при сахарном диабете, так и при гипо- и реперфузии миокарда при нем.

Теоретические представления о патогенезе СД 2-го типа, сформулированные в работе, могут быть использованы в образовательном процессе медицинских вузов.

Внедрение результатов диссертации в практику.

Результаты диссертационной работы внедрены в практику экспериментальных исследований механизма развития индуцированного стрептозотоцином СД 2-го типа и разработки методов его патогенетического лечения, обеспечения кардиопротекции у животных на модели СД 2-го типа, а также в условиях гипо- и реперфузии миокарда крыс при нем.

Фактические данные диссертационного исследования и теоретические выводы, сделанные на их основе, включены в материалы для преподавания (лекции, занятия и др.) и используются при обучении студентов, подготовке ординаторов, аспирантов и слушателей на кафедрах патологии человека и патофизиологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, а также на кафедре физиологии Факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия).

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

Результаты диссертационного исследования получены с применением современного сертифицированного оборудования и компьютерных программ. Использованные методы применялись в соответствии с целью работы и ее задачами на современном лабораторном оборудовании, что позволило получить статистически значимые воспроизводимые результаты.

Концепция работы построена на основании результатов тщательного анализа литературных данных по изучаемой проблеме и согласуется с имеющимися в настоящее время экспериментальными и практическими данными по теме исследования.

Идея работы базируется на анализе и обобщении теоретических и практических данных отечественных и зарубежных исследований, а также - результатов практического применения используемых в работе методов и ранее полученных с их помощью данных.

Использованы современные методы сбора и анализа материала с применением различных методов исследования и статистической обработкой данных. Объем исследования достаточен для формулирования заключения, выводов и рекомендаций.

Установлено, что по значительной части полученных автором результатов предшествующие публикации в доступной научной литературе отсутствуют.

Личный вклад соискателя состоит в том, что он самостоятельно разработал дизайн и программу исследования, провел опыты на крысах с СД 2-го типа. Автором проанализированы особенности влияния ингибиторов ДПП-4 на ишемическо-реперфузионное повреждение сердца по методу Лангердорфа, освоены использованные в работе методы исследования, проведена статистическая обработка и анализ полученных данных. Диссертантом лично сформулированы выводы, практические рекомендации и положения, выносимые

на защиту. Анализ и интерпретация полученных данных представлены автором в докладах и научных публикациях.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)», утвержденным приказом ректора Сеченовского университета от 31.01.2020 г. №0094/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 28 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: за присуждение ученой степени - 21, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

На заседании 15 сентября 2020 года диссертационный совет принял решение присудить Болевич Стафани Сергеевне ученую степень кандидата медицинских наук.

Председатель

диссертационного совета

Ученый секретарь

диссертационного совета



Быков Анатолий Сергеевич

Калюжин Олег Витальевич

«17» сентября 2020 года