

"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской
работе

ФГАОУ ВО Первый МГМУ

им. И. М. Сеченова Минздрава России

(Сеченовский Университет)

кандидат медицинских наук,

Бутнaru Д.В.



«18 декабря 2019 г.»

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

Диссертация Болевич Стефани Сергеевны на тему «Обоснование патогенетической терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 повреждения сердца у крыс с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа в условиях гипоперфузии и последующей реперфузии миокарда» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – Патологическая физиология выполнена на кафедре патологии человека Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации очный аспирант Болевич Стефани Сергеевна работала в должности врача-эндокринолога в GVM International с 2016 г. и по настоящее время.

В 2012 г. окончила ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России по специальности «Лечебное дело».

В период подготовки диссертации Болевич С.С. обучалась в очной аспирантуре с 2016 года.

В 2019 г. окончила очную аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на кафедре патологии человека Института клинической медицины.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 003 выдана в 2019 г. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диплом об окончании аспирантуры (очная) №19-0081 от «28» июня 2019 г.

Научные руководители:

Литвицкий Петр Францевич - д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой патофизиологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Яковлевич Владимир - д.м.н., профессор, декан факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена высокими показателями смертности пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом 2 типа вследствие ишемической болезни сердца, а также ишемии и реперфузии миокарда. В процессе реперфузии миокарда происходит активация окислительного стресса, в связи с чем в настоящее время большое внимание уделяется методам ишемического preconditionирования миокарда и применения фармакологических и нефармакологических кардиопротективных средств защиты миокарда. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, определив его цель и задачи.

Диссертационная работа Болевич С.С. выполнена в соответствии с планом научной работы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава

России (Сеченовский Университет) исследований по теме: "Разработка современных технологий подготовки специалистов с высшим медицинским и фармацевтическим образованием на основе достижений медико-биологических исследований", номер государственной регистрации 01.2.006.06352.

Научная новизна.

1. Впервые показано, что введение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина и саксаглиптина крысам с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа снижает степень выраженности сахарного диабета.
2. Выявлено, что применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина и саксаглиптина обеспечивает у крыс с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа кардиопротективный эффект.
3. Продемонстрировано, что введение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (саксаглиптина и ситаглиптина) обеспечивает существенное антиатерогенное действие у крыс с сахарным диабетом 2-го типа, способствуя значительному снижению содержания проатерогенных веществ.
4. Установлено, что применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина) значительно снижает содержание прооксидантных факторов: O_2^- , H_2O_2 в ткани миокарда животных с сахарным диабетом 2-го типа.
5. Введение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 саксаглиптина и, особенно, ситаглиптина и вилдаглиптина обеспечивает закономерное увеличение активности супероксиддисмутазы и каталазы, а также содержания глутатиона.

Научно-практическая значимость работы предложенными рекомендациями по применению ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина) для патогенетической терапии сахарного диабета. Одновременно их можно применять для снижения степени альтерации сердца как при сахарном диабете 2-го типа, так

и при гипо- и реперфузии миокарда. В то же время данные препараты можно использовать в качестве антиоксидантной и антиатерогенной терапии.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации.

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Болевич С.С., получены ею самостоятельно на базе Лаборатории физиологии сердечно-сосудистой системы (заведующий лабораторией профессор Яковлевич Владимир) факультета медицинских наук университета г. Крагуевац (Сербия). Автор принимала непосредственное участие в подготовке изолированных сердец крысы для ретроградной перфузии по методу Лангендорфа, проводила ретроградную перфузию изолированного сердца крысы, оценивала параметры гипоперфузии и репрефузии коронарных сосудов изолированного сердца крысы, а также функции и структурно-геометрические показатели сердца крысы *in vivo*, регистрацию уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений, проводила анализ биохимических и свободнорадикальных показателей крови. Проведена статистическая обработка экспериментальных показателей животных с использованием статистических программ.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций.

Автором проделана большая экспериментальная работа на 60 крысах Wistar Albino с индуцированным сахарным диабетом 2 типа. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате исследования достаточного количества крыс с индуцированным сахарным диабетом 2 типа. План исследования крыс соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (лабораторные журналы на каждый объект исследования с результатами проведенных исследований (выписки из протоколов лабораторных исследований и др.); база данных).

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследований используются в работе кафедры физиологии факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия), а также в учебном процессе на кафедре патологии человека Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Полнота опубликования в печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 8 научных работах соискателя, в том числе 8 публикации в зарубежных изданиях, 2 из которых в журналах Scopus.

1. Stefani Bolevich, Isidora Milosavljevic, Nevena Draginic, Marijana Andjic, Nevena Jeremic, Sergey Bolevich, Peter F Litvitsky, Vladimir Jakovljevic. The effect of the chronic administration of dpp4- inhibitors on systemic oxidative stress in rats with diabetes type 2. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. 2019; 20 (3): 199-206.
2. Stefani Bolevich, Nevena Draginic, Marijana Andjic, Nevena Jeremic, Sergey Bolevich, Petr F Litvitskiy and Vladimir Jakovljevic. THE EFFECTS OF DPP4 INHIBITORS ON LIPID STATUS AND BLOOD PRESSURE IN RATS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. 2019; 20 (4): 301-308.
3. Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I, Jakovljevic B, Bolevich S, Jeremic N, Jeremic J, Milosavljevic I, Nikolic Turnic T, Cikiriz, Mitrovic M, Bolevich S. POLYPHENOLS: FROM BASIC TO APPLIED INVESTIGATIONS. JOINT Meeting of National Physiological Societes (3 ; 2019, P.2 ; Topola) "HEALTH RISK, NUTRITION AND DIETARY SUPPLEMENTS: OXIDATIVE STRESS AND POLYPHENOLS IN THE HEART OF SERBIAN WINERIES" : final program and abstract book/ Third Joint Meeting of National Physiological Societes, June 20-22, 2019, Oplenac, Topola ; organized by Slovak Physiological Society [and] Serbian Physiological Society. – Kragujevac : University, Faculty of medical

- sciences, 2019 (Kragujevac : University, Faculty of medical sciences). – [10], 45 str., Serbia.
4. Milosavljevic I, Cikiriz N, Jakovljevic B, Bolevich S*, Jeremic J, Nikolic Turnic T, Mitrovic M, Srejovic I, Zivkovic V, Bolevich S, Jakovljevic V. THE INFLUENCES OF CHOKEBERRY EXTRACT SUPPLEMENTATION ON REDOX STATUS AND BODY COMPOSITION IN HANDBALL PLAYERS DURING COMPETITION PHASE - PILOT STUDY. JOINT Meeting of National Physiological Societes (3 ; 2019, p.9 ; Topola) "HEALTH RISK, NUTRITION AND DIETARY SUPPLEMENTS: OXIDATIVE STRESS AND POLYPHENOLS IN THE HEART OF SERBIAN WINERIES" : final program and abstract book/ Third Joint Meeting of National Physiological Societes, June 20-22, 2019, Oplenac, Topola ; organized by Slovak Physiological Society [and] Serbian Physiological Society. – Kragujevac : University, Faculty of medical sciences, 2019 (Kragujevac : University, Faculty of medical sciences). – [10], 45 str., Serbia
 5. Ravic M, Plecevic S, Bolevich S, Jeremic J, Bolevich S, Nikolic Turnic T, Jakovljevic V, Jeremic N. SWIMMING ATTENUATES BLOOD PRESSURE AND OXIDATIVE STRESS IN HIGH SALT-INDUCED HYPERTENSIVE RATS. JOINT Meeting of National Physiological Societes (3 ; 2019, p.41; Topola) "HEALTH RISK, NUTRITION AND DIETARY SUPPLEMENTS: OXIDATIVE STRESS AND POLYPHENOLS IN THE HEART OF SERBIAN WINERIES" : final program and abstract book/ Third Joint Meeting of National Physiological Societes, June 20-22, 2019, Oplenac, Topola ; organized by Slovak Physiological Society [and] Serbian Physiological Society. – Kragujevac : University, Faculty of medical sciences, 2019 (Kragujevac : University, Faculty of medical sciences). – [10], 45 str., Serbia
 6. Jakovljevic V, Zivkovic V, Srejovic I, Jakovljevic B, Bolevich S*, Jeremic N, Jeremic J, Milosavljevic I, Nikolic Turnic T, Cikiriz N, Mitrovic M,

- Bolevich S. POLYPHENOLS: FROM BASIC TO APPLIED INVESTIGATIONS. International Academy of Cardiovascular Sciences. European Section Meeting (6 ; 2019, p.53 ; Vrnjacka Banja). CARDIOMETABOLIC DISEASES: HOW NEW RESEARCH MAY LEAD TO NEW CARDIOPROTECTIVE THERAPY : abstract book / 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia ; organized by the International Academy of Cardiovascular Sciences - European and North American Section Serbian Association for Arteriosclerosis,thrombosis and Vascular Biology Research ; [editors Dragan Djuric, Vladimir Jakovljevic]. – Kragujevac : University, Faculty of medical sciences, 2019 (Kragujevac : Interprint). – 250 str.
7. Srejovic I, Tepic S, Petkovic A, Jeremic N, Zivkovic V, Bolevich S*, Bradic J, Milosavljevic I, Bolevich S*, Jakovljevic V. THE EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGEN THERAPY ON REDOX BALANCE IN PATIENTS WITH DIABETES TYPE 2. International Academy of Cardiovascular Sciences. European Section Meeting (6 ; 2019, p.69 ; Vrnjacka Banja). CARDIOMETABOLIC DISEASES: HOW NEW RESEARCH MAY LEAD TO NEW CARDIOPROTECTIVE THERAPY : abstract book / 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia ; organized by the International Academy of Cardiovascular Sciences - European and North American Section Serbian Association for Arteriosclerosis,thrombosis and Vascular Biology Research ; [editors Dragan Djuric, Vladimir Jakovljevic]. – Kragujevac : University, Faculty of medical sciences, 2019 (Kragujevac : Interprint). – 250 str.
8. Nikolic Turnic T, Arsic A, Vucic V, Petrovic S, Ristic Medic D, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Radonjic T, Milosavljevic I, Bolevich S*, Bolevich

S*, Djuric D, Jakovljevic V. HYDROXYMETHYLGLUTARYL COENZYME A REDUCTASE INHIBITORS DIFFERENTIALLY MODULATE PLASMA FATTY ACIDS IN RATS WITH DIET-INDUCED-HYPERHOMOCYSTEINEMIA: IS ω -3 FATTY ACIDS SUPPLEMENTATION NECESSARY? International Academy of Cardiovascular Sciences. European Section Meeting (6 ; 2019, p.123 ; Vrnjacka Banja). CARDIOMETABOLIC DISEASES: HOW NEW RESEARCH MAY LEAD TO NEW CARDIOPROTECTIVE THERAPY : abstract book / 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia ; organized by the International Academy of Cardiovascular Sciences - European and North American Section Serbian Association for Arteriosclerosis,thrombosis and Vascular Biology Research ; [editors Dragan Djuric, Vladimir Jakovljevic]. – Kragujevac : University, Faculty of medical sciences, 2019 (Kragujevac : Interprint). – 250 str.

9. Bradic J, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Andjic M, Tomovic M, Bolevich S*, Petkovic A, Bolevich S*, Jakovljevic V. PRECONDITIONING WITH GALIUM VERUM L. EXTRACT PROTECTS THE RAT HEART AGAINST ISCHEMIA REPERFUSION INJURY. International Academy of Cardiovascular Sciences. European Section Meeting (6 ; 2019, 152; Vrnjacka Banja). CARDIOMETABOLIC DISEASES: HOW NEW RESEARCH MAY LEAD TO NEW CARDIOPROTECTIVE THERAPY : abstract book / 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia ; organized by the International Academy of Cardiovascular Sciences - European and North American Section Serbian Association for Arteriosclerosis,thrombosis and Vascular Biology Research ; [editors Dragan Djuric, Vladimir Jakovljevic]. –

Kragujevac : University, Faculty of medical sciences, 2019 (Kragujevac : Interprint). – 250 str.

10. Kartasheva M, Bolevich SB*, Bolevich SS*, Sizova ZhM, Shikh EV. UBIQUINONE PLASMA LEVELS CORRELATED WITH BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE PLASMA LEVELS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE: THE POTENTIAL OF COENZYME Q10 COMBINED THERAPY. International Academy of Cardiovascular Sciences. European Section Meeting (6 ; 2019, 186; Vrnjacka Banja). CARDIOMETABOLIC DISEASES: HOW NEW RESEARCH MAY LEAD TO NEW CARDIOPROTECTIVE THERAPY : abstract book / 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia ; organized by the International Academy of Cardiovascular Sciences - European and North American Section Serbian Association for Arteriosclerosis, thrombosis and Vascular Biology Research ; [editors Dragan Djuric, Vladimir Jakovljevic]. – Kragujevac : University, Faculty of medical sciences, 2019 (Kragujevac : Interprint). – 250 str.
11. Milosavljevic I, Bolevich S, Jeremic N, Zivkovic V, Srejovic I, Jeremic J, Draginic N, Andjic M, Bolevich S*, Jakovljevic V. THE EFFECT OF THE CHRONIC ADMINISTRATION OF DPP4- INHIBITORS ON SYSTEMIC OXIDATIVE STRESS IN RATS WITH DIABETES TYPE 2. International Academy of Cardiovascular Sciences. European Section Meeting (6 ; 2019, 205; Vrnjacka Banja). CARDIOMETABOLIC DISEASES: HOW NEW RESEARCH MAY LEAD TO NEW CARDIOPROTECTIVE THERAPY : abstract book / 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS), 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia ; organized by the International Academy of Cardiovascular Sciences - European and North American

Section Serbian Association for Arteriosclerosis, thrombosis and Vascular Biology Research ; [editors Dragan Djuric, Vladimir Jakovljevic]. – Kragujevac : University, Faculty of medical sciences, 2019 (Kragujevac : Interprint). – 250 str.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на:

1. Satelite symposium “Oxidative stress in heath and disease: from basic science to applied investigations”. 03 September 2018, Kragujevac, Serbia of the 8th International Congress of Pathophysiology, 5-8 September 2018, Bratislava, Slovakia.
2. Third Joint Meeting of National Physiological Societies in the organisation of Slovak and Serbian Physiological Societies:”Health risk, nutrition and dietary supplements: oxidative stress and polyphenols in the heart of Serbian wineries”, 20-22 June 2019, Oplenac, Topola, Serbia.
3. 6th Meeting of European Section and 7th Meeting of North American Section of the International Academy of Cardiovascular Sciences (IACS) "Cardiometabolic diseases: how new research may lead to new cardioprotective therapy", 11-14 September 2019, Vrnjacka Banja, Serbia.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Болевич С.С. на тему «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 является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением

Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Болевич Стефани Сергеевны на тему «Обоснование патогенетической терапии ингибиторами дипептидилпептидазы-4 повреждения сердца у крыс с индуцированным сахарным диабетом 2-го типа в условиях гипоперфузии и последующей реперфузии миокарда» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 14.03.03– Патологическая физиология.

Заключение принято на совместном заседании кафедры патологии человека, кафедры патофизиологии, кафедры профболезней Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и кафедры физиологии факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия). Присутствовало на заседании 18 человек.

Результаты голосования: «за» - 18 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол №7 от «17» декабря 2019 г.

Председатель

д.б.н., профессор, профессор

кафедры патологии человека

института клинической медицины

им. Н.В.Склифосовского

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)

Воробьев С.И.

Согласовано:

Директор Центра аттестации

Научно-педагогических работников

Аристер Н.И.