

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Цыгана Василия Николаевича на диссертацию 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 - патологическая физиология

Актуальность темы исследования

Сахарный диабет (СД) является одним из основных факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Нарушение метаболизма глюкозы ведет к структурным и функциональным изменениям в сосудах и сердце, включая его дисфункцию, гипертрофию миокарда, интерстициальный фиброз, атерогенез. У значительного числа пациентов с сахарным диабетом обнаруживается диастолическая дисфункция уже на ранних стадиях заболевания при отсутствии явных симптомов со стороны ССС. Гипергликемия напрямую увеличивает пролиферацию фибробластов сердца, гладкомышечных клеток сосудов и связана с развитием эндотелиальной дисфункции, повреждением микрососудистого русла и изменениями гемодинамики, что ведет к высокой восприимчивости тканей к ишемическому повреждению. Восстановление миокарда после реперфузии может в значительной степени ограничиваться тяжелыми изменениями микроциркуляции ранее ишемизированных тканей. Изменения в сердце при СД ведут к снижению резистентности его тканей к повреждению в результате ишемии/реперфузии (И/Р). В сердце при сахарном диабете, в результате И/Р повреждения, выявляются признаки потенцирования апоптоза кардиоцитов и воспаления. Эти изменения, в большой мере, вызваны расстройствами метаболизма и активацией оксидантного стресса.

Исследование их роли в повреждении сердца при диабете позволит расшифровать эти механизмы и послужить основой разработки эффективных методов лечения заболеваний ССС.

Именно эти вопросы решались в диссертационной работе, что сделали ее актуальной, социально-значимой и определили цель диссертации: изучение на модели индуцированного сахарного диабета 2-го типа у крыс и на их изолированном левом желудочке сердца эффективности антидиабетического, антиатерогенного и кардиопротективного действия ингибиторов ДПП-4: саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина.

Решение поставленной цели позволит оптимизировать прогноз и результаты лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и коморбидным сахарным диабетом 2 типа.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Дизайн, методики, этапность проведенного исследования убедительно аргументированы ее автором. Научные положения и выводы диссертации основаны на фактическом материале, полученном на достаточном количестве животных (60 крыс). Автором работы использованы современные методы исследования. Выводы диссертации обоснованы и отвечают на поставленные задачи.

Достоверность полученных результатов и их научная новизна.

Достоверность результатов работы подтверждается корректным использованием лабораторных и инструментальных методов, позволивших обосновать полученные результаты и выводы, а также опирается на результаты статистического анализа и коррелирует с имеющимися в литературе данными. Методы исследования животных соответствуют поставленной цели и задачам работы. Количество животных, объем исследований, методы статистической обработки полученных данных достаточны для получения достоверных результатов.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Результаты, полученные при выполнении диссертации, характеризуются высокой степенью научной новизны. В представленной работе впервые выявлены закономерности влияния ингибиторов ДПП-4 на механизмы развития и проявления индуцируемого СД 2 типа у крыс. Автором детально изложены результаты различных (биохимических, электрофизиологических, функциональных, морфологических) показателей животных. Исследованы и описаны эффекты воздействия ингибиторов ДПП-4 на биохимические показатели крови, сократительную функцию миокарда левого желудочка. Кроме этого, автором диссертации впервые показано влияние ингибиторов ДПП-4 на эффективность антиоксидантных факторов в миокарде и крови крыс с СД 2 типа.

Методологический подход автора к решению поставленных задач, достаточное число наблюдений, их тщательный статистический анализ позволили получить новые результаты и сделать на их основе важные выводы. В целом, фактические результаты, полученные автором, представляют собой новые научные данные, которые могут быть использованы для дальнейшего изучения этой, несомненно, сложной и актуальной научной проблематики.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа выполнена в соответствии с требованиями ВАК РФ ГОСТ Р 7.0.11-2011, построена по классическому принципу и включает в себя: оглавление, введение, 3 главы собственных исследований, общее заключение, выводы, список литературы, который содержит 19 отечественных и 156 зарубежных источников, и список сокращений. Текст диссертации изложен на 144 страницах машинописного текста, иллюстрирован 8 таблицами и 30 рисунками.

В обзоре литературы подробно представлены современные данные об эпидемиологии, типах, ключевых звеньях патогенеза, диагностике и лечении

сахарного диабета, а также о повреждении миокарда при его ишемии и реперфузии кровью, гипоперфузии и последующей реперфузии раствором Кребса-Хензеля и другими кровезаменителями, а также феномен прекондиционирования сердца. Детально обсуждаются современные научные данные о роли ингибиторах дипептидилпептидазы-4. Глава написана детально, хорошим литературным языком, отражает глубокие знания автора по изучаемой проблеме, содержит современные данные по изучаемому вопросу, легко и с интересом читается. Обзор литературы естественным образом обосновывает необходимость проведения представляемой научной работы.

В главе 2 диссертантом отражен общий объем репрезентативного материала исследования, подробно представлена схема и методика моделирования сахарного диабета 2 типа у животных, подготовки изолированного сердца животных по Лангердорфу и ретроградной перфузии его коронарных сосудов различными растворами. Детально отображена характеристика экспериментальных животных, разделенных на 5 групп в зависимости от получаемого лекарственного препарата. В главе представлены методы инструментального обследования животных: оценка функции и структурно-геометрических показателей сердца, электрофизиологические и биохимические методы исследования. В целом, разработанная диссертантом программа исследования согласуется с принципами доказательной медицины, поскольку в основу работы положен объемный и репрезентативный фактический материал. Глава написана четким и доступным языком.

В последующих двух главах представлены собственные результаты исследования. Проанализированы особенности действия ингибиторов ДПП-4 на содержание глюкозы и инсулина у животных с сахарным диабетом до и после пероральной нагрузки, а также на показатели сократительной функции сердца и коронарного тока крови и раствора Кребса-Хензеля. Автор приводит детальный анализ влияния ингибиторов ДПП-4 на содержание в

крови липидов, прооксидантных агентов, активность антиоксидантных факторов крови.

В главе «Общее заключение» сопоставлены и обобщены собственные результаты работы и данные литературы. Проводится критический анализ проблем, освещенных в диссертации, которые подводят читателя к соответствующим выводам.

Выводы в количестве 5 логически вытекают из поставленных задач исследования и отражают полученные в диссертационном исследовании результаты. Автореферат отражает основные положения диссертации и выводы.

По материалам диссертации опубликовано 4 научных работы, из них 2 в журналах базы данных Scopus.

В целом, диссертация С.С. Болевич является завершенным научным трудом. В ходе ознакомления с диссертацией обнаружены некоторые стилистические погрешности, которые не влияют на безусловно положительную научную ценность исследования.

Имеются замечания, не имеющие принципиальные значения. Так, во введении диссертации и автореферате не следовало бы использовать необщепринятые сокращения. Было бы желательно при характеристике экспериментальных животных описать принцип деления их именно на 5 групп.

Указанные замечания носят скорее технический характер и не оказывают значимого влияния на ценность полученных выводов.

Заключение

Таким образом, по объему изучаемого материала, используемым современным методам исследования, научной новизне и практической значимости результатов 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» является законченным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы – выявление эффектов воздействия ингибиторов ДПП-4 на механизмы развития и проявления СД 2 типа и функцию миокарда у крыс, имеющей важное значение для патологической физиологии. Диссертация соответствует Положению 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 кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности 14.03.03 - патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук (14.03.03; 03.03.01), профессор,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий кафедрой патологической физиологии
Федерального государственного бюджетного военного
образовательного учреждения высшего образования
«Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации

«24» августа 2020 г. Цыган Цыган Василий Николаевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора В.Н. Цыгана заверяю:



194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; тел. 8(812) 329-71-36;

Email: vn-t@mail.ru; официальный сайт: www.vmeda.org