

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук,

Тверской Марины Сергеевны на диссертацию

Болевич Стефани Сергеевны:

**«ОБОСНОВАНИЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ
ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4 ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕРДЦА У КРЫС С
ИНДУЦИРОВАННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В УСЛОВИЯХ
ГИПОПЕРФУЗИИ И ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА»,**

**представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.03.03 - патологическая физиология**

Актуальность темы исследования.

Распространенность сахарного диабета в мире составляет около 8,3%, и количество людей, страдающих этим заболеванием, растет параллельно с ростом продолжительности и уровня жизни. Сахарный диабет второго типа (СД2) встречается наиболее часто – около 95% всех больных сахарным диабетом. В условиях хронической гипергликемии и больших суточных колебаний уровня глюкозы в крови у этих пациентов формируются тяжелые полиорганные осложнения, возникающие вследствие микро- и макроангиопатии. Причины их развития связаны, прежде всего, со значительным атеросклеротическим повреждением сосудов и интенсификацией окислительного стресса.

Больные сахарным диабетом входят в группу высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии, в том числе, кардиомиопатии, сердечных аритмий, ишемической болезни сердца.

В настоящее время ведутся интенсивные поиски методов уменьшения масштаба и степени повреждения сердца при сахарном диабете, особенно в условиях ишемии и реперфузии, эпизоды которых являются характерными видами нарушений миокардиального кровообращения у данных больных. С этой целью предпринимаются попытки разработки различных схем и методов ишемического preconditionирования сердца, а также использования фармакологических и нефармакологических способов кардиопротекции

В этой связи особенный интерес представляют препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы - 4 (ДПП - 4), кардиопротекторные эффекты которых продемонстрированы в ряде исследований. Однако до настоящего времени не проводилось систематизированного изучения возможного антиатерогенного, антиоксидантного и кардиопротекторного действия ингибиторов ДПП-4 при СД2, в том числе, при постишемической реперфузии сердца.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Болевич С.С., целью которой явилось изучение антидиабетического, антиатерогенного, антиоксидантного и кардиопротекторного действия ингибиторов ДПП-4 (саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина), является актуальной и значимой для оптимизации диагностики и патогенетического обоснования предлагаемых методов лечения сахарного диабета 2-го типа.

Соответственно поставленной цели в работе сформулированы пять задач, результаты решения которых представлены в тексте диссертации и автореферата.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Научная новизна работы обусловлена впервые полученными в ней данными.

Продemonстрирован гипогликемический эффект ингибиторов ДПП-4 (саксаглиптина и ситаглиптина) при тесте с пероральной нагрузкой глюкозой у крыс с СД2, который не сопровождался изменениями уровня инсулина в крови.

Выявлен кардиопротекторный эффект ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптина и саксаглиптина) в условиях экспериментальной модели СД2. Результаты исследования свидетельствуют о том, что данные препараты улучшают функциональное состояние сердечной мышцы, влияя, преимущественно, на диастолические процессы и миокардиальное кровообращение (таблицы 1 – 4). Это подтверждается результатами сравнения исходных значений показателей, зарегистрированных в 3-й и 4-й группах (СД2 с введением ингибиторов ДПП-4), с таковыми в 1-й (контроль) и 2-й (СД2 без введения ингибиторов ДПП-4).

Показано положительное воздействие ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптина и саксаглиптина) на сердце при постишемической реперфузии. Об этом свидетельствуют данные, приведенные на рисунках 13-18, которые указывают на то, что в течение 60-

минутного периода реперфузии показатели систолической активности выше, а показатели диастолической функции и коронарного потока лучше в группах с предварительным 3-недельным введением ингибиторов ДПП-4 (3-я и 4-я) по сравнению со значениями этих показателей в контроле (1-я группа) и при экспериментальном СД2 (2-я группа).

Установлено антиатерогенное действие ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптина и саксаглиптина), о чем свидетельствует снижение уровня холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности в крови животных с экспериментальным СД2.

Показано, что ингибиторы ДПП-4 (саксаглиптин, ситаглиптин и вилдаглиптин) снижают содержание прооксидантных факторов и повышают эффективность системы антиоксидантной защиты в миокарде крыс с экспериментальным СД2.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Результаты работы позволили автору обосновать использование ингибиторов ДПП-4 (саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина) для лечения СД2 и профилактики осложнений этого заболевания, в том числе, обусловленных повреждением миокарда и нарушениями коронарного кровообращения.

Диссертационное исследование Болевич С.С. открывает перспективу для дальнейших научных исследований в целях совершенствования патогенетических подходов к лечению СД2. Полученные результаты имеют большое научно-практическое значение для кардиологии, диабетологии, эндокринологии и терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы в практике и учебном процессе.

Результаты исследования, научные положения и выводы диссертации могут быть использованы в учебном процессе по дисциплинам «Патофизиология», «Патология», «Кардиология», «Терапия», «Эндокринология», «Диабетология», для студентов медицинских вузов и факультетов, а также ординаторов и слушателей системы повышения квалификации. Практические рекомендации и научные выводы диссертации могут быть учтены в терапевтической практике.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством экспериментального материала и правильным разделением его по сериям, большим объемом проведенных исследований, необходимым и достаточным для статистического анализа количеством данных, применением современных методов, использованием адекватных экспериментальных моделей.

Основные положения, выводы и практические рекомендации основываются на результатах диссертации и логически из них вытекают.

Содержание и оформление работы

Диссертация С.С.Болевич написана в традиционном стиле и включает введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, главу с описанием результатов собственных исследований и их обсуждения, общее заключение, выводы и список литературы. Диссертация изложена на 144 страницах, содержит 8 таблиц и 30 рисунков. Список литературы включает 175 источников, из них 19 работ отечественных авторов и 156 зарубежных.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулирована цель и определены задачи исследования. Автором приведены доказательства научной новизны, а также теоретической и практической значимости результатов исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы проведен анализ современного состояния проблемы, которой посвящена диссертация. Представлены данные об эпидемиологии, типах, патогенезе, диагностики и лечении сахарного диабета. Проанализированы имеющиеся на сегодняшний день данные о механизмах повреждения миокарда при ишемии и реперфузии. Описаны методы preconditionирования сердца. Обосновано применение ингибиторов ДПП-4 в качестве средств для фармакологического preconditionирования сердца.

Несомненно, обзор литературы свидетельствует о широкой эрудиции автора в области рассматриваемой проблемы. Однако, на взгляд оппонента, обзор излишне подробен, а некоторые его разделы не используются в дальнейшем при обсуждении результатов исследования. Например, разделы 1.2.4. и 1.2.5.

Материалы и методы исследования описаны достаточно подробно, что позволяет сделать заключение об их адекватности поставленным задачам. Однако из

представленного описания не совсем понятно, по каким критериям был выделен период гипоперфузии сердца. В частности, по каким перфузионным параметрам отличаются условия гипоперфузии и реперфузии? Представляется, что более целесообразным было бы рассмотрение состояния ишемии и реперфузии. Кстати, именно с таким разделением в работе представлена часть данных. В частности, данные, приведенные автором на рисунках 13 – 18 и 27. Кроме того, непонятен путь тока перфузионного раствора, описываемый автором, а именно: аорта – левое предсердие - левый желудочек - коронарный синус - коронарные артерии - коронарные вены (стр. 55). Наконец, регистрация артериального давления и показателей сократительной функции сердца не являются электрофизиологическими методами исследования (стр. 60).

Результаты исследования представлены и обсуждены в третьей главе диссертации. Изложение результатов подробно, логично и соответствует поставленным задачам. Приведенные таблицы и рисунки наглядно иллюстрируют полученные данные. Однако материал, представленный на некоторых рисунках (13 – 18) в значительной мере дублирует таблицы (1 -4). Названия некоторых рисунков содержат ошибки. Например, в названии рисунка 3 фигурирует «уровень систолического АД в левом желудочке сердца», хотя подразумевается «уровень систолического АД». В названии рисунка 4 фигурирует «уровень диастолического АД в левом желудочке сердца», но подразумевается «уровень диастолического АД». Аналогичные ошибки встречаются и в тексте главы. Некоторые заключения автора представляются оппоненту слишком смелыми. Например, заключение о том, что изучаемые препараты безопасны для организма (стр. 83 – 84). По мнению оппонента, данных, подтверждающих это заключение, в рассматриваемой работе недостаточно.

Выводы основываются на результатах исследования и соответствуют поставленным задачам.

В целом, диссертация написана хорошим языком, с использованием принятой терминологии, хотя в тексте встречаются ошибки и опечатки. Однако стилистические погрешности, а также сделанные выше замечания не снижают достоинства диссертационной работы.

Основные положения диссертации отражены в автореферате и опубликованных научных работах.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертация является завершенным научным исследованием, ее автор достиг поставленной цели и выполнил поставленные задачи.

Заключение.

Диссертационная работа 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» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на модели индуцированного стрептозотоцином сахарного диабета 2-го типа у крыс решена важная научная задача по выявлению антидиабетической, антиатерогенной и кардиопротекторной эффективности ингибиторов ДПП-4 (саксаглиптина, ситаглиптина и вилдаглиптина).

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.

**Доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник отдела экспериментальной
хирургии НИИ Клинической хирургии ФГАОУ ВО
«Российский национальный исследовательский
Медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ**

Тверская М.С.

