

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Медицинского Института СПбГУ

Сарана А.М.

« 28 » ноября 2024г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Диссертация «Влияние гипербарической оксигенации на функцию миокарда и уровни маркеров оксидативного стресса у крыс с сахарным диабетом I типа» выполнена Михалевой Анастасией Юрьевной в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)» по специальности 3.3.3. Патолофизиология. Научный руководитель данной работы – доктор медицинских наук, профессор Болевич Сергей Бранкович.

Актуальность темы исследования.

Работа А.Ю.Михалевой посвящена актуальной научной проблеме клинической медицины и патофизиологии: патогенетическим основам оксигенобаротерапии при лечении сахарного диабета I типа.

Метод гипербарической оксигенации показал свою эффективность в улучшении микроциркуляции, усилении ангиогенеза, активации антиоксидантной защиты, стимуляции пролиферативной способности фибробластов и их функциональной активности при ряде форм патологии и применяется все шире, что создает потребность в патофизиологическом осмыслении накапливающихся клинических данных и обосновании его применения при распространенных заболеваниях, характеризующихся ключевой ролью вышеперечисленных процессов. Гипербарическая оксигенация улучшает тканевое дыхание в митохондриях, ингибирует апоптотические процессы, снижает выраженность эндотелиальной дисфункции сосудов. Однако, до настоящего времени отсутствует комплексное экспериментально-патофизиологическое исследование по оценке эффектов гипербарической оксигенации при инсулинзависимом сахарном диабете.

Автор диссертационного исследования как раз и поставила цель, связанную с необходимостью расширения патофизиологических знаний по этому вопросу, а именно: «Выявить влияние гипербарической оксигенации,

инсулинотерапии и их сочетанного применения на показатели оксидативного стресса и насосной функции сердца при экспериментальном сахарном диабете 1 типа».

Обоснованность и достоверность результатов исследований определяется адекватным объёмом проведенного исследования и адекватными методами оценки и интерпретации полученных результатов. Диссертационную работу отличают высокий методологический уровень и строгий научный подход к изучению проблемы. Выполненная работа полностью соответствует специальности 3.3.3. - Патологическая физиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования заявленной специальности, конкретно пунктам 1 и 4 паспорта специальности. Это типичное экспериментальное патофизиологическое исследование, тесно связанное с актуальной клинико-патофизиологической проблематикой и вливающееся в направление поиска новых средств лечения и профилактики высоко социально значимых заболеваний: сахарного диабета и его сердечно-сосудистых осложнений.

Научная новизна работы.

Автор впервые показала эффективное саногенное влияние гипербарической оксигенации на кардиодинамические параметры и сократимость миокарда у крыс с сахарным диабетом 1 типа; на изменение коронарного кровообращения у них. Впервые было показано, что гипербарическая оксигенация снижает содержание прооксидантных факторов (супероксидного анион радикала и перекиси водорода), инициирующих процесс липопероксидации, продукты которого оказывают значительный цитотоксический эффект в ткани миокарда животных с сахарным диабетом 1 типа, что свидетельствует о наличии существенного антиоксидантного кардиопротективного эффекта данного вида экспериментальной терапии.

Автор впервые показала, что применение гипербарической оксигенации обеспечивает рост эффективности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы), что позволяет рекомендовать гипербарическую оксигенацию для снижения степени альтерации сердца при сахарном диабете 1 типа.

Автором обоснован механизм терапевтического эффекта гипербарической оксигенации на сердце крыс с моделью диабета I типа: через фармакокинетическое действие кислорода, кислородно-зависимый ответ митохондрий кардиомиоцитов и гомеостатическое действие на функцию других органов.

Личное участие автора в получении результатов.

Автор под руководством своего научного руководителя выбрала направления исследований. Она изучила отечественную и зарубежную литературу по теме исследования и сформулировала цели и задачи исследования. Автор проанализировала и обобщила полученные данные, подготовила полученные результаты к публикациям и докладам; обеспечила внедрение полученных результатов в практику, в кооперации со специалистами выполнила все экспериментальные исследования.

Теоретическая и практическая значимость.

Существенное значение имеют новые знания, полученные автором в результате комплексного анализа влияния гипербарической оксигенации на гомеостаз глюкозы, параметры окислительного стресса и сердечную функцию у животных с экспериментально индуцированным сахарным диабетом 1 типа и крыс, получавших и не получавших терапию «НПХ инсулином». Теоретическое их значение связано с дополнением сведений о патогенезе гипоксического и свободно-радикального некробиоза и протективных механизмах выживания аэробных клеток.

Автор показала, что сочетание терапии инсулином и гипербарической оксигенации положительно влияет на кардиодинамику изолированного сердца крысы. Эти данные представляют собой доклиническую основу для разработки и внедрения в здравоохранение аналогичных методик лечения сахарного диабета I типа.

Структура, содержание и оформление диссертации.

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, списка сокращений и списка литературы. Она включает 3 таблицы, 13 рисунков. Список использованной литературы содержит 186 библиографических ссылок, в том числе 20 — на русском и 166 — на иностранных языках. Небольшое замечание по оформлению этого списка — случайное дублирование в нем источников №№ 2 и 3.

Во введении раскрыта актуальность рассматриваемой проблемы, четко сформулированы цель и соответствующие ей задачи исследования, определены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, ясно описаны методология работы, степень достоверности и апробации результатов, очерчен личный вклад автора в проведенное исследование, охарактеризованы структура и объем работы, сформулированы основные научные результаты и положения, выносимые на защиту.

Работа написана неплохим научным языком, представленные сведения аргументированы, обсуждаются с широким привлечением литературных источников и их вдумчивым позитивно-критическим анализом, что свидетельствует о соответствующей научной подготовке, эрудиции и квалификации исследователя и её объективности.

Обзор литературы в целом вполне добротного качества. Вместе с тем, стоит отметить, что не везде в нем автор указывает, о каком типе сахарного диабета шла речь в тех или иных цитируемых источниках, а два его основных типа, хотя оба и связаны с гипоксическими и свободно-радикальными процессами, затрагивающими миокард, являются все же неодинаковыми по этиологии и патогенезу. Обзор бы еще более выиграл, если бы в конце имел краткое заключение по рассмотренной литературе, в контексте поставленной цели.

Автор сосредоточилась на детальном рассмотрении процессов, связанных с поражением системы кровообращения при сахарном диабете и на анализе литературы по эффектам гипербарической оксигенации, что вполне уместно и оправдано. Вместе с тем, так как применялась стрептозотоциновая модель сахарного диабета, по которой существует немалая отечественная и зарубежная литература, рецензентам хотелось бы видеть в обзоре более её обширное рассмотрение и обсуждение её особенностей в контексте обоснования избранного способа её применения. Так, существует методологическая работа на эту тему Г.Н. Скалецкой и соавт. [2018, doi.org/10.15825/1995-1191-2018-4-83-88], где авторы во избежание отсева животных и спонтанного восстановления функции островков у выживших, рекомендуют дробное введение стрептозотоцина, как оптимальное. Вероятно, автор, учтя это в своем докладе, не затруднится ответить на вопрос, почему было избрано одноразовое введение дозы и как удалось избежать тех затруднений, с которыми при разовом введении имели дело авторы вышеназванной статьи?

При изложении результатов и их обсуждении автор обеспечила четкость, ясность, объективность и полноту их представления. Видимо, стремлением к объективности диктовалось довольно частое обращение в обсуждении к недостоверным результатам, чем, в общем-то можно было и пожертвовать, лишь упомянув их в таблицах, учитывая что статистически значимых результатов автором получено немало. По этому разделу у рецензентов имеется лишь одно пожелание: неплохо было бы указывать и уровень гликемии у стрептозотоциновых животных до моделирования, что нередко делают при применении данной модели. Вероятно, автор уточнит эту деталь в докладе.

Обсуждение свидетельствует по своей глубине и высказываемым автором патогенетическим и саногенетическим соображениям о научной зрелости её как патофизиолога.

С точки зрения рецензентов, оно могло бы коснуться не только влияния примененных воздействий на сердечно-сосудистую систему. Любопытен и еще один, более широкий аспект обсуждения полученных автором данных. А именно, ввиду того, что стрептозотин, действуя на бета-клетки панкреатических островков, частично опосредует свой токсический эффект через повреждение их митохондрии и, стало быть, их тканевую гипоксию [Lenzen S., 2008. doi: 10.1007/s00125-007-0886-7], хотелось бы знать мнение автора о том, в какой мере полученный ею саногенный эффект гипербарической оксигенации на животных со стрептозотоциновым диабетом мог быть обусловлен также улучшением выживания инсулинпродуцирующего аппарата, а не только позитивным действием гипербарической оксигенации на систему кровообращения?

Заключение по обсуждению написано весьма пространно и выиграло бы от более четкого структурирования, что можно рекомендовать учесть в докладе.

В целом, работа выполнена на хорошем методическом и методологическом уровне, что подтверждается достаточным для поставленных цели и задач

спектром использованных современных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Так как использовалась стрептозотоциновая модель диабета, при наличии биохимических подтверждений ее результативности уместно было бы дополнить методы изучением патоморфологии островков у использованных животных, хотя бы в отдельных случаях, что можно считать рекомендацией на будущее, если автор продолжит исследования в этом русле и использование этой модели.

Публикация материалов работы.

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе:

- Научных статей, отражающих основные результаты диссертации – две, из них:

в издании из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки – 1 статья, в журналах, включенных в международные базы: Scopus – 1 статья.

- одна обзорная статья – в издании из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки;

- 2 тезисов - в иных изданиях (сборники конференций).

Материалы диссертации внедрены в работу сотрудников института и кафедры физиологии факультета медицинских наук университета г. Крагуевац (Сербия), кафедры патологии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также в учебный процесс кафедры патологии человека и кафедры патофизиологии Сеченовского Университета.

Таким образом, следует заключить, что по актуальности темы и решаемых задач; новизне полученных результатов; объему, методическому и методологическому уровню проведенных исследований, теоретической и научно-практической значимости, полноте опубликования, — диссертационная работа Михалевой Анастасии Юрьевны *«Влияние гипербарической оксигенации на функцию миокарда и уровни маркеров оксидативного стресса у крыс с сахарным диабетом I типа»* соответствует паспорту научной специальности 3.3.3. «Патологическая физиология», по которой присуждаются ученые степени (Приказ Министерства науки и высшего образования Российской Федерации от 24.02.2021 № 118), равно как и соответствует требованиям, установленным пунктами 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённым Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (ред. От 11.09.2021), а также требованиям, установленным Приказом «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете» от 19.11.2021 г. № 11181/1 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет».

Диссертационная работа Михалевой А.Ю. рассмотрена и обсуждена на расширенном кафедральном заседании кафедры патологии Медицинского института СПбГУ с участием сотрудников лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза СПбГУ 25 ноября 2024 г.

(Протокол № 8) и *рекомендуется к защите* на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Рекомендуется также рассмотреть следующие возможные кандидатуры для включения в состав ученого совета по данной защите (перечислены ниже в алфавитном порядке):

По специальности 3.3.3. «Патологическая физиология»:

- *Борукаева Ирина Хасанбаевна*, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии человека медицинской академии, Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М.Бербекова;
- *Власов Тимур Дмитриевич*, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ;
- *Галагудза Михаил Михайлович*, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор Института экспериментальной медицины, главный научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург;
- *Еремич Невена*, д.м.н., профессор кафедры фармации Факультета медицинских наук Университета г. Крагуевац (Сербия);
- *Коровин Александр Евгеньевич*, д.м.н., доцент, ессор кафедры патологии Медицинского института СПбГУ;
- *Трегуб Павел Павлович*, д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.
- *Шамова Ольга Валерьевна*, чл.-корр. РАН д.б.н., зав. лаб. дизайна и синтеза биологически активных соединений ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», профессор кафедры биохимии СПбГУ;

Кандидат медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой патологии
ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургский
государственный университет»

Л.П. Чурилов

25 ноября 2024 г.
l.churilov@spbu.ru



Подпись руки *Чурилова*
Александра Евгеньевича
ДОСТОВЕРЯЮ
Ведущий специалист по кадрам
Ольга Валерьевна Шамова
25 11 2024 г.