

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Шилова Сергея Николаевича  
на диссертационную работу Кондратьевой Дины Степановны  
«Кардиотропный эффект гипергликемии и его механизмы в условиях  
хронической ишемии миокарда», представленную на соискание ученой  
степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 -  
патологическая физиология (биологические науки)

### Актуальность темы исследования

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых нарушений, развивающихся у лиц с сахарным диабетом (СД), преимущественно 2 типа. СД и ИБС взаимно отягощают течение друг друга. С одной стороны, развитие ИБС у больных с СД в сравнении с лицами без диабета обычно отличается более ранним началом и более быстрым темпом атеросклеротического поражения коронарных артерий, более диффузным и протяженным характером их стенозирования, ускоренным характером прогрессирования хронической ИБС, более высокой частотой развития острого коронарного синдрома /инфаркта миокарда, более неблагоприятным прогнозом. С другой стороны, течение СД у лиц с ИБС обычно более неблагоприятное в сравнении с лицами без ИБС; у таких больных нередко сложнее контролировать уровни гликемии, у них чаще и быстрее развиваются микрососудистые осложнения СД.

СД, особенно 2 типа, и ИБС имеют целый ряд общих патофизиологических механизмов (инсулинорезистентность, дислипидемия, эндотелиальная дисфункция, коагуляционные нарушения, хроническое воспаление и др.). Взаимосвязь ИБС и диабета является настолько тесной, что это позволяет ряду специалистов даже ставить вопрос о неизбежности развития коронарных поражений при СД 2 типа. В развитии поражений коронарных артерий при ИБС (в т.ч. у лиц с СД) ведущую роль отводят прогрессирующему процессу формирования и роста в их стенке атеросклеротических бляшек, а также их последующей дестабилизации (с увеличением и разрыхлением «липидного ядра», истончением «покрышки» бляшки, повышением вероятности разрыва, эрозирования/изъязвления этой «покрышки»). Важным фактором развития и прогрессирования атеросклеротической бляшки является гипергликемия.

Долгое время считалось, что СД является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Однако в последние годы появились новые данные, свидетельствующие о том, что СД может иметь и нетипичное влияние

на исходы этих заболеваний. Клинические исследования показали, что больные ИБС с сопутствующим СД имеют более низкий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, чем пациенты без диабета. Предполагается, что на определенной стадии развития СД возникает состояние внутриклеточного метаболизма, при котором гипергликемия на фоне ишемических нарушений активирует защитные механизмы или модифицирует метаболические процессы, способствующие сохранению функциональных свойств миокарда. Экспериментальные исследования подтверждают эту гипотезу. Показано, что у крыс с экспериментальным СД 1 и 2 типов повышается устойчивость сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям. Кроме того, у крыс с сочетанным формированием постинфарктного кардиосклероза и СД 1 типа сохраняются сократительные свойства миокарда. Эти данные свидетельствуют о неоднозначности влияния СД на формирование патологического состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности, при хронической ишемии миокарда. Возможно, при определенных условиях СД способствует активации защитных механизмов организма, снижающих повреждающее воздействие неблагоприятных факторов. Новые данные в области взаимосвязи между СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями требуют дальнейшего изучения. Понимание этих механизмов может помочь в разработке новых методов лечения и профилактики для пациентов с сопутствующими диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, что, несомненно, подтверждает актуальность и современность исследования Кондратьевой Д.С.

#### **Научная новизна исследования и полученных результатов**

Исследование Д.С.Кондратьевой позволило установить особенности реакции миокарда крыс с сочетанным воздействием гипергликемии и ишемии миокарда при разной последовательности моделирования этих состояний. В работе выявлены механизмы сохранения функциональной активности миокарда при сочетанном развитии стрептозотоцин-индуцированного СД и хронической ишемии миокарда.

Новизну представляют результаты, показывающие, что формирование защитно-приспособительных реакций при сочетанном воздействии гипергликемии и ишемии миокарда обусловлено повышением экспрессии транспортеров глюкозы (GLUT4) и жирных кислот (CD36), а также ферментов энергетического обмена лактатдегидрогеназы и гидроксацил-коэнзима А дегидрогеназы. Сохранение баланса процессов гликолиза и  $\beta$ -окисления ЖК обеспечивает защитно-приспособительной реакции при сочетанном воздействии патологических факторов гипергликемии и ишемии миокарда.

Впервые выявлено, что более высокий уровень экспрессии  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих белков СПР в условиях сочетанного развития сахарного диабета и хронической ишемии миокарда способствует сохранению сократительных свойств кардиомиоцитов.

Получены новые оригинальные данные, свидетельствующие о том, что формирование защитно-приспособительных реакций сочетанного развития стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета и хронической ишемии миокарда реализуется благодаря активации или восстановлению влияний антиапоптотических сигналов (Bcl2), сопровождающееся подавлением активности проапоптотических сигнальных молекул (Bax), а также увеличением экспрессии NF-1 $\alpha$ .

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Достоверность научных результатов обоснована высоким методическим уровнем работы, достаточным объемом материала исследования, использованием современных методов и методологических подходов, высокотехнологического оборудования, что обеспечило системный подход к изучению функционального состояния миокарда в разных патологических условиях, позволяющий оценить взаимосвязь изменений его функциональной состоятельности с нарушением работы внутриклеточных систем, регулирующих метаболические процессы в клетке.

В работе применялись современные методологические подходы, включающие физиологические, биохимические и молекулярные методы исследования.

Использование современных методов статистического анализа, тщательное корректное количественное сопоставление полученных результатов позволили установить ряд новых, важных научных фактов и положений, имеющих существенную ценность для патологической физиологии.

Структура исследования и использованные методы позволяют заключить, что научные положения, сформулированные автором, обоснованы, а выводы исследования достоверны. Предлагаемые рекомендации логичны и закономерны.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Результаты исследования раскрывают с новых позиций на основе новейших достижений науки новые представления о значении первичного гипергликемического или ишемического состояния в реализации защитного или патогенетического сценария развития сочетанной патологии.

Полученные результаты показали, что транспортеры глюкозы (GLUT4) и жирных кислот (CD36), а также  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующие белки СПР являются перспективными мишенями для разработки новых подходов к сохранению или улучшению функционального состояния миокарда в условиях коморбидного развития СД и ИБС.

Оценка экспрессии функциональных белков ( $\text{Ca}^{2+}$ -транспортирующих белков), а также транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1 $\alpha$ ) и белков-регуляторов апоптоза (Bcl2 и Bax) кардиомиоцитов может стать основой для объективного определения функциональных резервов миокарда. На основании результатов исследования могут быть разработаны рекомендации, позволяющие скорректировать сахароснижающую терапию у больных ИБС с сопутствующим СД.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Новые научные данные и выводы диссертации целесообразно использовать в лекционном материале, на практических занятиях со студентами по дисциплине «Патофизиология» медицинских вузов.

### **Общая характеристика диссертационной работы**

Диссертация построена в классическом стиле: включает введение, обзор литературы, главу «Материалы и методы исследований», главу результатов собственных исследований и их обсуждение, заключение и выводы, список использованной литературы. Объем работы – 301 страница. Работа проиллюстрирована 57 рисунками и 23 таблицами. Список используемой литературы включает 509 источников литературы, из них 36 – отечественные и 473 – зарубежные.

Необходимо отметить, что материалы диссертации изложены четко, последовательно.

**В 1 главе** автор проводит анализ отечественной и зарубежной литературы и обсуждает современное состояние вопроса. Литературный обзор выполнен автором с использованием достаточного количества современных отечественных и зарубежных источников. Диссертанту, несмотря на достаточно весомый объем данных литературы, удалось сохранить лаконичность изложения. Безусловным достоинством работы является хороший литературный стиль с привлечением публикаций последних лет. На основании анализа литературных источников можно сделать заключение что, несмотря на достаточно подробное исследование внутриклеточных и молекулярных основ патогенеза СД и хронической ишемии миокарда, пока не

сложилось четкой молекулярно-клеточной концепции их сочетанного развития. В результате чего в литературе имеются весьма противоречивые данные о метаболических изменениях в клетках сердца при этих патологиях.

**2 глава** состоит из подробного изложения дизайна исследования и описания использованных методов. В работе применялись современные методы исследования, что не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов. В главе подробно описаны экспериментальные модели хронической гипергликемии и ишемии миокарда, которые изучались в исследовании.

**3 глава** содержит результаты собственных исследований и их обсуждение. Эта глава разделена на 8 разделов, в которых последовательно представлены результаты работы и их обсуждение.

В первом разделе показано, что моделирование патологических состояний, индуцированных гипергликемией и повреждением миокарда, у крыс приводит к разной степени выраженности поражения миокарда в зависимости от интенсивности воздействия. При сочетанном развитии гипергликемии и ишемии миокарда может проявляться как ограничивающий, так и потенцирующий эффект повреждающих факторов.

Во втором разделе продемонстрировано, что развитие хронической гипергликемии на ранней стадии постинфарктного ремоделирования модулирует ритмоинотропные реакции миокарда. Наиболее значимым был эффект сохранения потенциации после периодов покоя у животных с сочетанным развитием хронической гипергликемии и ишемии миокарда. Этот эффект позволяет ограничить негативное воздействие постинфарктного ремоделирования на сократительную активность миокарда.

В третьем разделе представлены оригинальные данные, что кратковременные эпизоды гипергликемии стимулируют экспрессию кальций-транспортирующих белков СПР, что позволяет повысить сократительный резерв кардиомиоцитов, тогда как хроническое воздействие гипергликемии приводит к подавлению экспрессии этих белков. При сочетанном воздействии патологических факторов могут формироваться защитно-приспособительные реакции, которые предупреждают развитие негативных влияний на кальций-транспортирующие белки СПР монопатологических состояний.

В четвертом разделе описано состояние транспортеров энергетических субстратов глюкозы GLUT1 и GLUT4, а также жирных кислот CD36 в условиях гипергликемии и ишемии миокарда.

В пятом разделе показано, что при хронической ишемии миокарда в сочетании как с кратковременными эпизодами, так и с хронической гипергликемией интенсивность процессов энергообразования в миокарде

крыс повышается, по сравнению с моновариантным формированием патологии. Интенсивность гликолитических процессов, а также  $\beta$ -окисления ЖК восстанавливалось в миокарде у животных с ИМ как на фоне кратковременных эпизодов гипергликемии, так и в условиях хронической гипергликемии.

В шестом разделе представлены особенности экспрессии транскрипционного фактора, индуцируемого гипоксией, HIF-1 $\alpha$  в миокарде крыс при хронической гипергликемии и ишемии миокарда.

В седьмом разделе продемонстрировано, что влияние сочетанного развития патологий на уровень про- и антиапоптотических белков зависит от последовательности воздействий. При исходном действии ИМ или ограниченного повреждения миокарда наблюдалась активация антиапоптотических влияний. В условиях начального воздействия кратковременных эпизодов гипергликемии или хронической гипергликемии происходила индукция проапоптотических стимулов

В заключительном восьмом разделе показана взаимозависимость между функциональными белками, и белками, обеспечивающими синтез АТФ, а также белками, осуществляющими поступление энергетических субстратов в кардиомиоциты.

В «**Заключении**» автор провел обобщение полученных в работе результатов. На основании полученных предложена схема патофизиологического механизма защитно-приспособительных реакций, формирующихся в кардиомиоцитах при воздействии гипергликемии на фоне постинфарктного ремоделирования миокарда.

Сформулированные автором выводы вытекают из полученных данных и не вызывают сомнений в их научной новизне. Достоверность выводов основана на статистической обработке полученных данных и на логичном обобщении установленных фактов.

#### **Полнота публикации основных положений и результатов диссертационного исследования в научных изданиях**

По теме опубликована 31 печатная работа, из них – 24 в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним; 4 – в зарубежных журналах, индексируемых Scopus, Web

of Science; 1 монография в соавторстве. По результатам проведенных исследований получено 2 патента на изобретение Российской Федерации.

Положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях различного уровня.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат в полной мере отражает результаты и выводы диссертационной работы, включает все положения работы и полностью соответствует основным требованиям ВАК.

### **Личный вклад автора**

Автор активно участвовал во всех этапах исследования, начиная с определения цели и задач исследования, формулирования гипотезы, разработки и обоснования концептуальной схемы и методологии исследования. Автором проводилась постановка экспериментальных патологических моделей на животных, наблюдение и оценка их состояния. Личный вклад автора заключался в обобщении, анализе и интерпретации полученных результатов; в формулировании основных положений, выводов и практических рекомендаций; в апробации результатов исследования и подготовке основных публикаций по выполненной работе.

В порядке замечаний, которые не влияют на положительную оценку диссертации, необходимо отметить некоторые ошибки, на которые следует обратить внимание:

1. В диссертации и автореферате указано разное количество изданий, в которых опубликованы результаты диссертационной работы, и которые включены в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций.
2. В главе 3 нарушена последовательность нумерации разделов: раздел «3.4. Состояние транспортеров энергетических субстратов глюкозы GLUT1 и GLUT4, а также жирных кислот CD36 в условиях гипергликемии ишемии миокарда» и раздел «3.4. Состояние энергетического метаболизма кардиомиоцитов крыс в условиях хронической гипергликемией и ишемией миокарда» и т.д.
3. В автореферате источник литературы №27 указан не полностью.

4. В диссертации желательным было указать некоторые ограничения исследования. В частности, сахарный диабет и его микрососудистые осложнения являются самостоятельными факторами риска развития ишемической болезни сердца. Прогноз для больных ИБС и СД 2 типа, особенно при наличии микрососудистых осложнений, крайне неблагоприятен, и характеризуется значительным увеличением риска сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта. В работе представлена модель гипергликемии длительностью 6-8 недель. В течение данного периода не смогут в полной мере проявиться осложнения, обусловленные развитием микроангиопатии и нейропатии.

Анализ представленной работы позволяет дать ей положительную оценку. Хотелось бы услышать мнение автора по следующим вопросам:

1. Какие факторы и механизмы определяют более выраженную гипертрофию миокарда в случае воздействия ишемии на фоне уже развившейся гипергликемии?
2. В работе использовалась модель сахарного диабета 1 типа. При этом в патогенезе сахарного диабета 2 типа значимую роль играют некоторые отличные от сахарного диабета 1 типа механизмы. Например, при различных типах диабета может быть разный уровень инсулина (гипоинсулинемия или гиперинсулинемия), что будет влиять на особенности течения липидного обмена, экспрессию рецепторов к инсулину и т.д. Будет ли существенно отличаться защитная и патогенетическая роль гипергликемии при моделировании сахарного диабета 2 типа и ишемии миокарда?
3. Какие дальнейшие перспективы разработки темы?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Кондратьевой Дины Степановны «Кардиотропный эффект гипергликемии и его механизмы в условиях хронической ишемии миокарда», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной проблемы, имеющей существенное значение для современной патологической физиологии, а именно - для понимания значения первичного гипергликемического или ишемического состояния в реализации саногенетического или патогенетического варианта развития сочетанной патологии. На основании этих данных могут быть разработаны рекомендации, позволяющие скорректировать



сахароснижающую терапию у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим сахарным диабетом.

С учетом актуальности, научной новизны и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.3 - патологическая физиология (биологические науки), а ее автор Кондратьева Дина Степановна заслуживает присвоения искомой степени.

Официальный оппонент,  
доктор медицинских наук, доцент,  
профессор кафедры патологической  
физиологии и клинической патофизиологии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования «Новосибирский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации



Шилов Сергей  
Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; тел. +7 (383) 225-39-78, e-mail: newsib54@gmail.com.

«08» мая 2024 г.

