

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.072.16 НА БАЗЕ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА  
НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 19.12.2019 г. № 9

О присуждении Стражеско Ирине Дмитриевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени доктора медицинских наук.

Диссертация «Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки: взаимосвязь с гормонально-метаболическим статусом и биологией теломер» по специальностям 14.01.30 – Геронтология и гериатрия и 14.01.05 – Кардиология принята к защите 17.09.2019 г. протокол № 4 диссертационным советом Д 208.072.16 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 506/нк от 24.05.2017 г.), адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Соискатель Стражеско Ирина Дмитриевна, 1964 года рождения, в 1987 году окончила лечебный факультет Киевского государственного медицинского института имени акад. Богомольца А.А. по специальности «лечебное дело». С 1987 г. по 1989 г. прошла клиническую ординатуру по кардиологии в отделе неотложной кардиологии ВКНЦ АМН СССР, с 1989 г. по 1992 г. обучалась в аспирантуре ВКНЦ АМН СССР, в 1993 году в специализированном совете К.001.22.01 Института кардиологии им. А.Л. Мясникова КНЦ РАМН защитила диссертацию на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук на тему: «Динамика поздних потенциалов ЭКГ у больных острым инфарктом миокарда». С 1992 г по 2009 г. работала в должности врача-терапевта, а затем врача-кардиолога в отделении неотложной кардиологии ВКНЦ. В период подготовки диссертации являлась ведущим научным сотрудником отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

С 2017 г. по настоящее время работает ведущим научным сотрудником отдела возраст-ассоциированных заболеваний МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Диссертация выполнена в отделе изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России.

Научный консультант:

Ткачева Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Беленков Юрий Никитич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);

Балахонова Татьяна Валентиновна - доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования Научно - исследовательского института кардиологии им. А. Л. Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Гиляревский Сергей Руджерович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и терапии терапевтического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оппонентами даны положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов был обоснован наличием публикаций по тематике представленной к защите диссертации в рецензируемых журналах, выбор ведущей организации – широко известными достижениями в области геронтологии и кардиологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном заключении (протокол № 4 от 27.11.2019 г.), подписанном Васюком Юрием Александровичем - доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России и Лазебником Леонидом Борисовичем - доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава

России, указали, что диссертационная работа Стражеско Ирины Дмитриевны на тему: «Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки: взаимосвязь с гормонально метаболическим статусом и биологией теломер», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора О.Н. Ткачевой на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.30 – Геронтология и гериатрия, 14.01.05 – Кардиология, представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, вклада репликативного клеточного старения в их развитие, имеющей важное значение для профилактической кардиологии и геронтологии.

По своей актуальности, научной и практической значимости результатов исследования, его методическому уровню диссертация Стражеско И.Д. соответствует всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.30 – Геронтология и гериатрия, 14.01.05 – Кардиология.

Соискатель имеет 53 опубликованные работы по теме диссертации, в том числе 25 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях из списка ВАК, 8 статей и 20 тезисов опубликованы в зарубежных журналах, цитируемых в Web of Science и Scopus. Публикации посвящены комплексному изучению возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с учетом широкого спектра показателей метаболического и гормонального статуса, маркеров воспаления, биологии теломер,

взаимосвязи между отдельными параметрами артериальной стенки у лиц разного возраста, не страдающих ССЗ, различиям между набором факторов риска изменений артериальной стенки в младшем и старшем возрасте, роли репликативного клеточного старения в изменениях артериальной стенки, возможности активировать теломеразу с помощью терапии аторвастатином.

Общий объем публикаций составил 13,4 печатных листа и содержит 86% авторского вклада. Оригинальность работы, согласно системе «Антиплагиат», составляет 94,27 %.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Стражеско, И. Д. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, М. В. Агальцов, А. С. Кругликова, Н. В. Браилова, В. С. Пыхтина, Е. В. Плохова, О. Ю. Исайкина, В. А. Выгодин, Н. В. Гомыранова, С. А. Бойцов // Российский кардиологический журнал. – 2014. – N 6(110). – С. 30-34.
2. Стражеско, И. Д. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, М. В. Агальцов, А. С. Кругликова, Н. В. Браилова, В. С. Пыхтина, Е. В. Плохова, И. Н. Озерова, М. С. Покровская, В. А. Выгодин, Д. А. Скворцов, С. А. Бойцов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – N 15. – С. 52-57.
3. Стражеско, И. Д. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 1 / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, М. В. Агальцов, А. С. Кругликова, Н. В. Браилова, В. С. Пыхтина, Е. В. Плохова, Н. В. Шарашкина, О. Ю. Исайкина, В. А. Выгодин, С. А. Бойцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – N 12. – С. 118-128.

4. Стражеско, И. Д. Взаимосвязь между различными структурно-функциональными характеристиками состояния артериальной стенки и традиционными факторами кардиоваскулярного риска у здоровых людей разного возраста. Часть 2 / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачева, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, М. В. Агальцов, А. С. Кругликова, Н. В. Браилова, В. С. Пыхтина, Е. В. Плохова, Н. В. Шарашкина, О. Ю. Исайкина, В. А. Выгодин, С. А. Бойцов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. -2016. - N 12. – С. 244-252.
5. Strazhesko, I. Association of Insulin Resistance, Arterial Stiffness and Telomere Length in Adults Free of Cardiovascular Diseases / I. Strazhesko, O. Tkacheva, S. Boytsov et al. // PLoS One. – 2015. - Vol. 10(8). – P. 0136676.
6. Strazhesko, I. D. Atorvastatin Therapy Modulates Telomerase Activity in Patients Free of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases / I. D. Strazhesko, O. N. Tkacheva, D. U. Akasheva, E. N. Dudinskaya, E. V. Plokhova, V. S. Pykhtina, A. S. Kruglikova, N. V. Kokshagina, N. V. Sharashkina, M. V. Agaltsov, D. A. Kashtanova, V. A. Vygodin, I. N. Ozerova, D. A. Skvortsov, D. Vasilkova, S. A. Boytsov // Frontiers in pharmacology. – 2016. - Vol. 7. – P. 347.
7. Strazhesko, I. D. Growth Hormone, Insulin-Like Growth Factor-1, Insulin Resistance, and Leukocyte Telomere Length as Determinants of Arterial Aging in Subjects Free of Cardiovascular Diseases / I. D. Strazhesko, O. N. Tkacheva, D. U. Akasheva, E. N. Dudinskaya, E. V. Plokhova, V. S. Pykhtina, A. S. Kruglikova, N. V. Brailova, N. V. Sharashkina, D. A. Kashtanova, O. Y. Isaykina, M. S. Pokrovskaya, V. A. Vygodin, I. N. Ozerova, D. A. Skvortsov, S. A. Boytsov // Frontiers in genetics. - 2017. - Vol. 15;8. – P. 198.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Ванюшина Бориса Федоровича - доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАН, заведующего отделом молекулярных основ онтогенеза Научно-исследовательского института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова;

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что диссертационная работа выполнена на высоком квалификационном научном уровне и соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Виллевальде Светланы Вадимовны - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Отмечается, что полученные в исследовании данные определяют основание для разработки новой концепции снижения сердечно-сосудистого риска, основанной на снижении уровня хронического воспаления, окислительного стресса, улучшении репаративных свойств тканей за счет поддержания длины теломер. Результаты исследования могут быть использованы для совершенствования профилактических усилий в направлении предупреждения сердечно-сосудистых заболеваний. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к

работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Орловой Яны Артуровны – доктора медицинских наук, заведующего отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова;

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Указывается, что в работе проведено комплексное изучение возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с учетом широкого спектра показателей метаболического и гормонального статуса, маркеров воспаления, длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы, созданы модели, прогнозирующие основные характеристики стенки артерий, названы как основные факторы риска, так и факторы анти-риска возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, продемонстрированы плейотропные эффекты препаратов, которые могут послужить основанием для расширения показаний к их назначению. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Тарловской Екатерины Иосифовны - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой терапии и кардиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Подчеркивается, что результаты исследования могут быть использованы для совершенствования стратификации кардиоваскулярного риска, замедления старения артерий и более действенной профилактики



сердечно-сосудистых заболеваний. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Смирнова Владимира Вячеславовича - доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России;

Отзыв на автореферат содержит оценку актуальности представленного исследования, научной новизны и практической значимости полученных результатов. Подчеркивается, что впервые была изучена связь артериальной стенки с такой широкой панелью показателей и в разных возрастных группах, впервые в рандомизированном исследовании доказана способность аторвастатина влиять на важнейший показатель старения клетки – активность теломеразы. Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Отзыв положительный, критических замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Беленков Юрий Никитич, доктор медицинских наук, профессор, Балахонова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор, Гиляревский Сергей Руджерович являются ведущими специалистами, известными своими работами по тематике представленной к защите диссертации. Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации известен своими исследованиями и публикациями, близкими по теме

диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана новая концепция профилактики сердечно-сосудистых заболеваний на субклиническом этапе их развития, основанная на использовании трансляционных подходов в геронтологии и профилактической кардиологии;

Предложены новые факторы риска и факторы анти-риска возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, основные мишени терапевтического воздействия для наиболее эффективной профилактики как раннего сосудистого старения, так и изменений артериальной стенки в старшем возрасте;

Доказано наличие различий между набором факторов риска, связанных с субклиническими изменениями артериальной стенки в младшем и старшем возрасте; ослабление связи традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, маркеров воспаления с субклиническими изменениями артериальной стенки в старшем возрасте; появление новых факторов изменений артериальной стенки в старшем возрасте; наличие связи активности оси соматотропный гормон/инсулиноподобный фактор роста с развитием субклинических изменений артериальной стенки; наличие общих факторов риска возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки и репликативного клеточного старения; наличие связи гормонального статуса с длиной теломер лейкоцитов, активностью теломеразы у относительно здоровых людей разного возраста; новые плеiotропные эффекты статинов – их способность активировать теломеразу. Полученные результаты способствуют изменению подхода к профилактике изменений артериальной стенки в разном возрасте.

Введен новый подход к снижению сердечно-сосудистого риска, основанный не только на коррекции традиционных факторов риска, но и на поддержании способности тканей к репарации повреждений

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Доказано, что повышение жесткости артериальной стенки и субклинический атеросклероз являются разными фенотипами возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, которые могут встречаться как изолированно, так и совместно, существуют различия в факторах риска, связанных с изменениями артериальной стенки, в разном возрасте (в старшем возрасте ослабевает роль традиционных факторов риска, возрастает роль повышения уровней мочевины, фактора фон Виллебранда, NT-proBNP, альбуминурии); репликативное клеточное старение вносит существенный вклад в развитие возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки; активировать теломеразу возможно с помощью терапии аторвастатином.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы оценки состояния артериальной стенки: аппланационная тонометрия, ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, оценка эндотелий-зависимой вазодилатации; определения длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы с помощью метода полимеразной цепной реакции;

Изложены аргументы, свидетельствующие о существенном вкладе клеточного старения в возрастные изменения артерий; наличии общих механизмов клеточного старения и старения на органном уровне; возможности влиять на процессы репликативного клеточного старения и возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки, используя плейотропные свойства кардиологических препаратов;

Раскрыты различия в факторах риска повышения жесткости артерий и субклинического атеросклероза; вклад коротких теломер в развитие субклинического атеросклероза и повышенной жесткости артерий; общие

факторы риска повышенной жесткости артериальной стенки и коротких теломер лейкоцитов;

Изучены: связь возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки как с традиционными факторами риска, так и с маркерами репликативного клеточного старения (длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы), показано, что короткие теломеры лейкоцитов являются более значимым фактором риска изменений артерий в молодом возрасте, чем традиционные факторы риска; вклад гормонального статуса в возрастные изменения артериальной стенки и длину теломер лейкоцитов, показана защитная роль высоких нормальных уровней соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста в отношении изменений артериальной стенки и длины теломер лейкоцитов; связь маркеров хронического вялотекущего воспаления с возраст-ассоциированными изменениями артериальной стенки и биологией теломер, продемонстрированы их вклад как в процессы репликативного клеточного, так и артериального старения.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что они:

Внедрены в практическую работу научно-консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, в работу консультативно - диагностического отделения ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, используются в процессе лекционного и практического обучения студентов на кафедре многопрофильной клинической подготовки при преподавании курса поликлинической терапии на факультете фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова;

Демонстрируют основные мишени терапевтического воздействия для наиболее эффективной профилактики как раннего сосудистого старения, так и изменений артериальной стенки в старшем возрасте; определяют основания для разработки новой концепции снижения сердечно-сосудистого риска,

основанной на поддержании длины теломер лейкоцитов для улучшения репарации и защиты артериальной стенки от воздействия; выявляют плейотропные эффекты препаратов, которые могут послужить основанием для расширения показаний к их назначению; создают обоснованные предпосылки для будущих крупных исследований, посвященных изучению старения артериальной стенки.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Использованы современные методики сбора и обработки информации, в том числе система статистического анализа и обработки данных SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA);

Установлена сопоставимость результатов, полученных автором в ходе исследования, с результатами, представленными в независимых зарубежных источниках по теме исследования;

Результаты исследования опубликованы в ведущих российских и зарубежных журналах, широко цитируются в высокорейтинговых журналах, представлены на самых авторитетных российских и международных научных площадках.

Личный вклад соискателя состоит: в участии во всех этапах проведения научно-практического исследования; в разработке научной гипотезы, дизайна исследования, создании протокола исследования, в проведении анализа отечественной и зарубежной литературы; наборе пациентов, их лечении и наблюдении за ними, в выполнении инструментального обследования; координации действий других специалистов; участии в статистической обработке полученных данных, анализе и обобщении результатов; написании текста диссертации, подготовке 53 публикаций по теме диссертации; выступлении с докладами по результатам работы на многочисленных российских и международных научных конференциях.

Диссертация Стражеско Ирины Дмитриевны соответствует всем требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней»,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 19 декабря 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Стражеско Ирине Дмитриевне ученую степень доктора медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.01.30 – Геронтология и гериатрия, 5 докторов наук по специальности 14.01.05 - Кардиология, участвовавших в заседании, из 30 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 5 докторов наук по специальности 14.01.05 - Кардиология, проголосовали: за присуждение ученой степени - 22, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель  
диссертационного совета,  
доктор биологических наук,  
профессор РАН

Ребриков Денис Владимирович

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
доцент

Ларина Вера Николаевна  
20.12.2019 г.

**ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ**  
Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
20.12.2019

