

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Балахоновой Татьяны Валентиновны на диссертационную работу Стражеско Ирины Дмитриевны «Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки: взаимосвязь с гормонально метаболическим статусом и биологией теломер», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.30 – Геронтология и гериатрия, 14.01.05 – Кардиология**

### **Актуальность темы диссертационной работы**

Диссертационная работа Стражеско И.Д. посвящена очень важной теме – изучению и предупреждению возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки. Актуальность данной работы обусловлена тем, что старение артерий, которое является функциональной и морфологической основой развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), происходит как в пожилом возрасте, так достаточно часто у молодых, относительно здоровых людей. Известно, что более 50% сердечно-сосудистых событий случается у лиц с низким и промежуточным риском. Очевидно, что требуются новые подходы к стратификации риска и профилактике субклинических изменений артерий, предполагающие оценку не только традиционных, хорошо известных факторов риска (ФР), но и новых ФР, а также и факторов «анти-риска», к числу которых относятся и длинные теломеры в лейкоцитах. Отвечая на этот запрос, Стражеско И.Д. использует комплексный подход, изучает вклад в развитие возраст-ассоциированных изменений артерий как традиционных, так и новых ФР в их взаимосвязи. Проводится изучение фенотипических различий в возраст-ассоциированных изменениях стенки артерий у разных людей, выделены ФР, в большей степени связанные с развитием субклинического атеросклероза или с повышением жесткости артериальной стенки. Показано, что субклинический атеросклероз в большей степени ассоциирован с традиционными ФР, повышение

жесткости артерий с активностью оси соматотропный гормон/инсулиноподобный фактор роста, длиной теломер лейкоцитов (ДТЛ), нарушениями углеводного обмена. Учитывая тот факт, что до сих пор среди исследователей нет единодушия по поводу вопроса о взаимоотношении между атеросклерозом и артериосклерозом, результаты работы видятся важными и интересными.

Для предупреждения ССЗ при выборе препаратов целесообразно учитывать их положительные плеiotропные эффекты, позволяющие замедлить процессы старения сосудистой стенки. При этом, исследований, посвященных решению этой проблемы, не так много. В представленной работе изучалась способность двух препаратов аторвастатина и периндоприла, широко используемых в профилактике ССЗ, повышать активность теломеразы и тем самым улучшать репаративную способность тканей. Было показано положительное влияние аторвастатина на активность теломеразы, периндоприла на эластические свойства артерий. Полученные результаты позволяют использовать плеiotропные эффекты препаратов в планировании терапевтических режимов и профилактических стратегий и должны послужить основанием для дальнейших более крупных исследований по изучению влияния препаратов на процессы старения.

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

Обоснованность выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным количеством участников исследования. Скрининг прошли 450 человек, в исследование были включены 303 человека. Дизайн исследования удовлетворяет всем требованиям современной доказательной медицины, критерии включения/невключения сформулированы точно и полно, что позволило грамотно сформировать изучаемые группы. При обследовании использовались современные адекватные подходы к оценке состояния

артериальной стенки, гормонально-метаболического статуса, маркеров воспаления. Оценка ДТЛ и активности теломеразы (АТ) проводилась с помощью метода полимеразной цепной реакции, который признан надежным, удобным и точным. Изучение влияния препаратов на АТ, маркеры воспаления, состояние артериальной стенки проводилось в рандомизированном исследовании, что повышает доверие к полученным результатам. Статистическая обработка данных была проведена с помощью пакета SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Достоверность полученных результатов определяется современными методами статистического анализа, представленными корреляционным анализом, межгрупповыми сравнениями, построением многофакторных линейных и логистических моделей.

Результаты исследования, полученные Стражеско И.Д., проанализированы в полной мере. Обширный материал, современные методы статистического анализа позволили автору сделать полностью соответствующие поставленным целям и задачам аргументированные выводы и дать важные практические рекомендации.

### **Новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки зависят от сложных взаимодействий между образом жизни, влиянием окружающей среды и генетическими особенностями. Суть этих взаимодействий на сегодняшний день изучена слабо. Сильной стороной диссертационной работы И.Д. Стражеско является комплексный подход к изучению артериальной стенки с исследованием не только известных ФР, но и тех показателей, изучение которых происходило в основном в эксперименте. В первую очередь, это касается маркеров репликативного клеточного старения – ДТЛ и АТ. На сегодняшний день они признаны маркерами биологического возраста клетки, но их вклад в развитие возраст-ассоциированных изменений различных органов, в том числе и сосудов, изучена мало. Более того, практически не исследовалась их роль во взаимодействии с другими факторами. В данной

работе доказана связь ДТЛ и АТ с патологическими процессами в сосудах, показан вклад коротких теломер в развитие как субклинического атеросклероза, так и повышенной жесткости артерий, причем короткая длина теломер оказалась более значимым ФР, чем такие традиционные ФР, как например, артериальная гипертония или гиперлипидемия. Кроме того, продемонстрирована защитная роль длинных теломер в отношении артериальной стенки.

Впервые было показано, что субклинический атеросклероз и артериосклероз – разные процессы, связанные с различными ФР, и набор этих ФР отличается в младшем и старшем возрасте. Полученные результаты позволяют лучше понять суть возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки в целостном организме.

Известно, что укорочение теломер происходит под влиянием хронического вялотекущего воспаления и окислительного стресса. Однако, связь ДТЛ с ФР ССЗ, действие которых опосредовано усилением окислительного стресса, исследована не была. В работе И.Д. Стражеско впервые изучалась связь ДТЛ с традиционными и новыми ФР. Обнаружено, что основными детерминантами коротких теломер являются метаболические нарушения – инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, абдоминальное ожирение. Именно эти состояния должны стать основными мишенями профилактических воздействий для поддержания длины теломер.

Впервые продемонстрирован вклад гормонов, связанных со старением, а именно, активности оси СТГ/ИПФР-1 в поддержание длины теломер и состояние артериальной стенки у относительно здоровых людей. Ранее роль этих гормонов изучалась преимущественно у пациентов с гипопитуитаризмом или акромегалией.

Впервые способность аторвастатина влиять на процессы клеточного старения, активируя теломеразу, доказана в рандомизированном исследовании.

В диссертации Стражеско И.Д. сформулированы предложения относительно необходимых исследований при оценке возраст-ассоциированных изменений артерий, определены группы людей, нуждающихся в проведении наиболее активных профилактических мероприятий.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация изложена на 347 страницах в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы (823 источника), материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Хотелось бы отметить хороший литературный язык, очень подробное, детальное, но живое и интересное описание научного материала.

Во введении представлена актуальность проблемы и её научная значимость. Цель и задачи сформулированы понятно. Аналитический обзор литературы свидетельствует о высокой научной эрудиции автора. В обзоре представлены механизмы развития и основные черты возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, подробно изложены вопросы взаимосвязи параметров артериальной стенки с традиционными и новыми ФР, глубоко затронуты клеточно-молекулярные механизмы, лежащие в основе изменений. Детально представлена самая последняя научная информация относительно ДТЛ и АТ и их роли в развитии изменений сосудистой стенки. Особое внимание уделено важнейшему фактору, лежащему в основе старения и болезни, инсулинорезистентности. Представлены новейшие сведения о плейотропных эффектах статинов и блокаторов РААС. В главе «Материалы и методы» подробно изложены используемые в работе инструментальные и лабораторные

методы, детально описана методика определения ДТЛ и АТ. При анализе собранного материала использовались современные статистические методы. В главе «Результаты» представлен большой объем информации относительно различий состояния артериальной стенки между лицами старшего и младшего возраста, выделены фенотипы возраст-ассоциированных изменений стенки артерии, с помощью математического моделирования определены предикторы изменений. Большое внимание уделено роли ДТЛ и АТ в развитии изменений артериальной стенки, изучению связанных с ними факторов. Анализируемый материал крайне обширен и разнообразен, однако, благодаря четкости и логике изложения, удобному представлению (в 84 таблицах, 10 рисунках), восприятие максимально облегчено. Обсуждение полученных результатов демонстрирует глубокое понимание автором сути изучаемых процессов, основано на высокой научной эрудиции и добротной работе с источниками. Представленные выводы соответствуют цели и задачам исследования и отражают полученные результаты. Они базируются на достаточном количестве наблюдений, полностью обоснованы и отражены в 53 опубликованных работах как в России, так и за рубежом. Работа инновационная, многоэтапная, носит поисковый характер. Полученные в работе результаты открывают перспективы изучения новых аспектов сосудистого старения. Работа И.Д. Стражеско касается изучения не только кардиологических проблем, но, в первую очередь, морфологических и функциональных возрастных особенностей артериальной стенки, разработки принципов профилактической геронтологии.

### **Заключение**

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, представленная 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 вклада репликативного клеточного старения в развитие возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, имеющей важное значение для геронтологии и кардиологии. 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.

Официальный оппонент,  
главный научный сотрудник  
отдела ультразвуковых методов исследования  
НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор,  
Специальности: 14.01.05 - Кардиология,  
14.01.13 - Лучевая диагностика и лучевая терапия

Балахонова Т.В.

Подпись д.м.н., профессора Балахоновой Т.В. заверяю:  
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ кардиологии»  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор



Скворцов А.А.

«ds» ноябрь 2019 г.

Адрес: 121552, Москва, 3-я Черепковская улица, 15А, телефон:  
+7(495)4146418, электронная почта: tvbdoc@gmail.com