

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Беленкова Юрия Никитича 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**

Изучение возраст-ассоциированных изменений в организме является актуальной проблемой как с медицинской, так и социально-экономической точек зрения. Ее важность определяется глобальным постарением населения и связанным с ним ростом числа сердечно-сосудистых, онкологических, нейродегенеративных заболеваний. Обоснованным решением этой проблемы представляется создание программы активных действий, направленных на предупреждение и замедление изменений в организме, связанных со старением. Большую надежду внушают научные достижения последних лет, в первую очередь, в области сосудистого старения и канцерогенеза. Получены убедительные данные о возможности влиять на биологический процесс старения, в то время как ранее возраст считался немодифицируемым фактором. К настоящему времени большая часть сведений получена в экспериментальных работах.

Проблема системной профилактики старения приобретает все большее значение в связи с тем, что растет число молодых людей, у которых выявляются изменения, в том числе и артериальной стенки, характерные для людей более старшего возраста. В последние годы была сформулирована концепция раннего сосудистого старения, рассматривающая процесс старения сосудов как непрерывный, берущий свое начало во внутриутробном периоде и раннем детстве. Его результат на каждом этапе зависит от взаимодействия

повреждающих факторов и защитных механизмов, окружающей среды, генетических и эпигенетических параметров.

Несмотря на значительные научные достижения, еще не все обстоятельства и участники этого процесса определены, неизвестна последовательность изменений, взаимоотношение атеросклероза и атеросклероза. В настоящее время становится очевидно, что без изучения процессов старения клетки понять суть возраст-ассоциированных изменений целостного организма невозможно. Будущие успехи ассоциируются с использованием результатов фундаментальных исследований в клинической медицинской науке. Именно таким трансляционным подходом отличается представленная работа. Круг поставленных задач и набор используемых подходов делают работу безусловно своевременной и актуальной.

### **Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами. Методологические подходы, использованные автором, соответствуют поставленным задачам. Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных автором, определяется размером выборки, достаточным для выявления статистических закономерностей (450 человек на этапе отбора), дизайном работы (в том числе выполнением рандомизированных сравнительных клинико-фармакологических исследований), четко сформулированными критериями включения/не включения в исследование. Методы исследования современны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам. Сильной стороной представляемой диссертации является широкий спектр изучаемых показателей. Исследована взаимосвязь параметров артериальной стенки как с основным гемодинамическим фактором - артериальным давлением, так и с показателями углеводного, липидного обмена,

гормонального статуса, маркерами хронического воспаления в их взаимодействии. Важно изучение роли маркеров репликативного клеточного старения, длины теломер и активности теломеразы в развитии изменений стенки артерии. Для анализа полученных данных использованы адекватные методы статистической обработки. Результаты интерпретированы и критически осмыслены на основании изучения отечественных и зарубежных работ. Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, аргументированы, полностью основаны на результатах проведенных исследований.

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

### **Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций**

Работу отличает высокая научная новизна. Автором впервые реализован комплексный подход к изучению возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с учетом широкого спектра показателей метаболического и гормонального статуса, маркеров воспаления, биологии теломер, и на основании этого созданы модели, прогнозирующие основные характеристики стенки артерий. Изучена взаимосвязь между отдельными параметрами артериальной стенки у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний в разных возрастных группах. Определены различные фенотипы поражения артериальной стенки, показана возможность изолированного и сочетанного развития атеросклероза и атеросклероза. Установлены факторы, в большей степени связанные с тем или иным фенотипом.

Выявлены различия между показателями, связанными с субклиническими изменениями артериальной стенки, в младшем и старшем возрасте. Впервые комплексно, в сочетании с другими факторами риска, изучена роль длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы в развитии

процессов старения сосудистой стенки, выявлена более тесная связь между биологией теломер и жесткостью артериальной стенки.

Изучена связь соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста с возраст-ассоциированными изменениями артериальной стенки у лиц без сердечно-сосудистых заболеваний, показана защитная роль инсулиноподобного фактора роста в отношении развития субклинического атеросклероза, соматотропного гормона - в отношении длины теломер лейкоцитов. Впервые в рандомизированном исследовании был доказан новый плейотропный эффект аторвастатина – повышение активности теломеразы.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа написана традиционно, хорошим литературным языком, изложена на 347 страницах печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, собственных результатов, выводов, заключения, практических рекомендаций. Работа хорошо иллюстрирована, содержит 84 таблицы и 10 рисунков. Библиографический список включает в себя 25 отечественных и 798 иностранных работ.

Во введении автором обоснованы актуальность темы исследования, четко сформулированы его цель и задачи, описана научная новизна полученных результатов, их прикладное значение. В обзоре литературы использованы современные научные источники. Все вопросы изложены логично, полно. В главе «Материалы и методы» подробно описаны использованные лабораторные и инструментальные методы исследования, детально представлены методики определения длины теломер и активности теломеразы. Результаты собственных исследований последовательно изложены в соответствии с поставленными задачами, часть из них является по-настоящему пионерскими. В частности, показан существенный вклад коротких теломер в развитие как атеросклероза, так и артериосклероза. Он превышает по своей значимости влияние хорошо известных и широко

используемых при стратификации риска традиционных факторов риска. Неожиданно важным для изменений артериальной стенки и длины теломер лейкоцитов оказался уровень мочевины. Интересной представляется обнаруженная взаимосвязь гормонального статуса с субклиническими изменениями артериальной стенки у здоровых людей. Впервые в рандомизированном клиническом исследовании показано влияние аторвастатина на активность теломеразы. Обсуждение полученных результатов дает полное представление о трактовке происходящих процессов по сравнению с ранее опубликованными данными. Явно заметен авторский взгляд на анализируемые положения. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

По теме диссертации опубликовано 53 печатные работы, в том числе 25 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК Российской Федерации, 8 статей и 20 тезисов в зарубежных журналах, цитируемых в Web of Science и Scopus.

Принципиальных замечаний к качеству и обоснованию представленных данных нет. Работа актуальна, выполнена на высоком научном и методическом уровне.

### **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 старения артериальной стенки. Работа И.Д. Стражеско носит междисциплинарный характер, касается разработки принципов 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.

Официальный оппонент,  
заведующий кафедрой госпитальной  
терапии № 1 лечебного факультета  
ФГАОУ ВО Первый Московский  
государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
Специальность: 14.00.06 - Кардиология  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Беленков Ю.Н.

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора Беленкова Ю.Н. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет)  
д.м.н., профессор Воскресенская О.Н.

« 10 » 11 \_\_\_\_\_ 2019 г.

Адрес: 119992, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1 Телефон: +7(499) 248-46-43,  
электронная почта: belenkovyn@gmail.com