

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Гиляревского Сергея Руджеровича 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 исследования

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), связанные с атеросклерозом, являются основными причинами смертности в развитых странах. Возраст-ассоциированные изменения и нарушения структуры и функции артерий лежат в основе этих болезней. В представленной работе на высоком научном современном уровне проведено глубокое и всестороннее сравнительное изучение в разных возрастных группах важнейших параметров артериальной стенки: ее толщины, жесткости, наличия атеросклеротических бляшек (АСБ), эндотелий-зависимой вазодилатации. Все это сделано с учетом гормонально-метаболического статуса, выраженности хронического вялотекущего воспаления, биологии теломер. Если связь состояния артериальной стенки с гемодинамическими параметрами, нарушениями углеводного и липидного обменов изучалась в предшествующих исследованиях, то роль гормонов, связанных со старением, таких как соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста, тиреотропный гормон, мочевины – маркера окислительного стресса, фактора фон Виллебранда, длины теломер, активности теломеразы в старении артерий исследованы недостаточно. Особенно малоизученным представляется взаимодействие традиционных и новых факторов риска (ФР) и биологии теломер при изменениях артериальной стенки. На сегодняшний день недостаточно данных о различиях в наборе ФР, связанных с изменениями

атериальной стенки в старшем и младшем возрасте. При этом известно, что роль таких ФР как ожирение, гиперхолестеринемия в развитии ССЗ в старшем возрасте существенно ниже. Не велико количество работ, посвященных изучению состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ее связи с изменениями артерий. Учитывая роль этой системы в развитии окислительного стресса и хронического воспаления, ведущих стимуляторов клеточного и сосудистого старения, безусловно важным представляется изучение ее роли в субклинических изменениях артерий.

Не менее важным представляется изучение возможностей влияния на процессы старения клеток и сосудов. Поиски активаторов теломеразы ведутся достаточно интенсивно, но ни разу влияние препаратов на активность теломеразы (АТ) не изучалось в проспективном рандомизированном исследовании. Учитывая все изложенное, выбранная автором тема диссертационной работы представляется чрезвычайно актуальной.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе**

Анализируя работу, следует подчеркнуть высокую степень достоверности научных положений вследствие правильно спланированного и четко выполненного исследования. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России. Дизайн и этапы исследования спланированы адекватно поставленным цели и задачам и отвечают современным требованиям к научным работам. Обоснованность выводов и практических рекомендаций диссертационной работы подтверждается достаточным объемом собранного материала, высоким уровнем статистического анализа и не вызывают сомнений. В ходе выполнения работы были обследованы 450 пациентов, прошедших профилактическое консультирование в ФГБУ «НМИЦ ПМ», 303 из которых соответствовало критериям включения и невключения. Для оценки состояния

стенки артерий пациентам были выполнены самые современные исследования, позволившие выявить функциональные и морфологические нарушения. Изучен широкий спектр лабораторных параметров, включающий в себя биохимические показатели, уровень гормонов, маркеры воспаления, маркеры репликативного клеточного старения – длину теломер лейкоцитов (ДТ) и АТ.

Работа Стражеско И.Д. состоит из трех этапов. 1 этап – отбор участников в исследование; 2 этап (одномоментное исследование) - изучение связи возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с гормонально-метаболическим статусом, ДТ, АТ; 3 этап (проспективный) – изучение влияния терапии периндоприлом и аторвастатином на АТ, хроническое воспаление и окислительный стресс.

Примененные статистические методы соответствуют поставленным задачам. Статистическая обработка данных была проведена с использованием современного пакета статистического анализа данных SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Результаты исследования, полученные Стражеско И.Д., проанализированы в полном объеме и соответствуют всем необходимым критериям доказательной медицины. Обширный материал, адекватные методы статистического анализа позволили автору грамотно сформулировать выводы и дать практические рекомендации, в полной мере соответствующие целям и задачам.

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

Следует подчеркнуть высокую степень новизны проведенного исследования. Определена взаимосвязь между различными процессами, протекающими в артериальной стенке с возрастом. Найдены наилучшие модели предсказания изменений параметров артериальной стенки. Характер открытия имеет обнаружение автором роли повышенного уровня мочевины, инсулинорезистентности как в развитии изменений артериальной стенки, так и репликативного клеточного старения.

Некоторые вопросы изучались впервые не только в России, но и в мире. К их числу относится исследование у относительно здоровых людей разного возраста связи ДТ и АТ с уровнем гормонов. Было показано, что уровень инсулиноподобного фактора роста выше медианного связан со снижением риска развития АСБ, уровень соматотропного гормона выше медианного связан со снижением риска коротких теломер, уровень тиреотропного гормона демонстрирует независимую отрицательную связь с АТ. Полученные данные определяют направления дальнейших исследований в области изучения старения сердечно-сосудистой системы.

Это же можно сказать об оценке роли ДТ и АТ в развитии субклинического атеросклероза и повышения жесткости артерий. Как показано в работе, у молодых людей без клинических проявлений ССЗ короткие теломеры связаны с изменениями артерий сильнее, чем все другие изучаемые показатели, в том числе и традиционные ФР. Этот раздел диссертации носит выраженный инновационный характер. Работа ярко демонстрирует, что ДТ служит не только предиктором изменений артерий, но и является привлекательной и перспективной мишенью для разработки мер борьбы со старением сосудов. Вполне оправдана часть работы по изучению возможности управлять АТ. Обнаруженный эффект терапии аторвастатином – повышение АТ, безусловно, можно считать новым словом в медицине.

Автором сформулированы предложения по плану лабораторного и инструментального обследования пациентов для выработки наиболее эффективных стратегий профилактических действий в целях предупреждения ССЗ, выделены группы, в наибольшей степени нуждающиеся в активной профилактике, подчеркнута наличие плеiotропных геропротективных эффектов у некоторых препаратов. Полученные данные позволят эффективнее предупредить и замедлить развитие ССЗ на субклинической стадии.



## Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация изложена на 347 страницах, содержит 84 таблицы и 10 рисунков, состоит из разделов: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы.

Во введении изложены цель, задачи исследования. Автор обосновывает актуальность выбранного направления исследования, характеризует научную новизну и практическую значимость. Положения, выносимые на защиту, отражают ключевые моменты научного поиска и соответствуют полученным выводам исследования. В целом вводный раздел работы соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Обзор литературы написан хорошим научным литературным языком, с использованием современных отечественных и зарубежных источников. Автор демонстрирует высокий уровень владения теоретическими аспектами изучаемой проблемы – возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки. Детально рассмотрены и представлены вопросы старения артерий, роли традиционных и новых ФР в этом процессе, клеточного старения, прогностической роли ДТ лейкоцитов и АТ, данные о модуляторах АТ, плейотропных свойствах статинов и блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В главе «Материалы и методы» четко показаны критерии включения и невключения пациентов. Разработан оригинальный протокол, подробно описаны процедуры исследования. Составлена четкая схема обследования пациентов. Это позволило качественно собрать материал и разносторонне проанализировать данные с помощью современных статистических методов.

В главе «Результаты» дана исчерпывающая характеристика пациентов, отобранных в исследование. Проанализированы особенности состояния артериальной стенки в разных возрастных группах, определены основные предикторы возраст-ассоциированных изменений, выбраны модели,

прогнозирующие изменения с наибольшей точностью. Проведены подробный анализ связи большого количества факторов с состоянием артерий, оценка возможности влиять на АТ с помощью терапии аторвастатином и периндоприлом. Основные результаты подробно иллюстрированы информативными таблицами и рисунками, что облегчает восприятие материала. В обсуждении приводится разбор и интерпретация полученных результатов. Работа написана хорошим литературным языком, легко читается.

Выводы и практические рекомендации диссертации сформулированы убедительно и отвечают поставленным задачам. Обоснованность их не вызывает сомнений.

Автореферат Стражеско И.Д. достаточно полно отражает содержание диссертационной работы, содержит все необходимые разделы.

По теме диссертации опубликованы 53 научные работы, в том числе 25 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК. Публикации полностью отражают основные результаты диссертационного исследования.

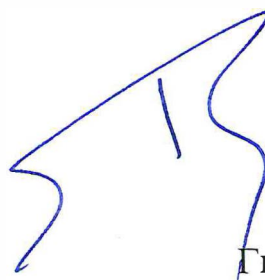
Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### ***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, является законченной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы управления процессами старения артерий для профилактики ССЗ, 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,  
профессор кафедры клинической фармакологии  
и терапии терапевтического факультета  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального  
образования» Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
Специальности: 14.01.05 - Кардиология,  
14.01.04 - Внутренние болезни



Гиляревский С.Р.

Подпись д.м.н., профессора Гиляревского С.Р. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор

Савченко Л.М.

«24» \_\_\_\_\_ 2019 г.



Адрес: 123242, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1. Телефон: +7 (499) 252-21-04, электронная почта: [sgilarevsky@rambler.ru](mailto:sgilarevsky@rambler.ru)