

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
д.м.н., профессор Н.И. Крихели

« 27 » 11 2019 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертации Стражеско Ирины Дмитриевны на тему: «Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки: взаимосвязь с гормонально - метаболическим статусом и биологией теломер», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.30 – Геронтология и гериатрия, 14.01.05 – Кардиология**

#### *Актуальность темы выполненной работы*

Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки, которые создают метаболически и ферментативно активную среду, способствующую началу или прогрессированию заболевания сосудов, встречаются часто, и не только в старшем возрасте, но и у относительно здоровых людей молодого возраста. Действия, направленные на выявление и предупреждение прогрессирования возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, играют важную роль в эффективной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако по данным крупных исследований, даже действенный контроль традиционных факторов риска (ФР) ССЗ не достаточен для предотвращения увеличивающегося бремени ССЗ. Потребность в более точной оценке риска ССЗ определяет необходимость включения в системы

стратификации риска новых ФР, маркеров окислительного стресса и хронического воспаления, а также некоторых генетических показателей.

К настоящему времени недостаточно изучена суть взаимодействия между ФР и генетическими маркерами клеточного старения, к числу которых, в первую очередь, относится длина теломер лейкоцитов (ДТЛ). Существующие данные подтверждают связь ДТЛ и активности теломеразы (АТ) с риском развития и прогнозом ССЗ. Однако, связь ДТЛ и АТ с возраст-ассоциированными изменениями сосудистой стенки исследована недостаточно. Особенно малоизученным представляется взаимодействие традиционных ФР и ДТЛ, АТ. Имеются немногочисленные сведения о влиянии ФР ССЗ, в основе действия которых лежит окислительный стресс (ОС) – курения, ожирения, ИР на ДТЛ. Более детальное изучение этого вопроса представляется крайне важным.

В последнее время появляется все больше данных о роли в процессах старения метаболических путей, связанных с активностью соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста (ИПФР-1), функцией щитовидной железы. Дальнейшее изучение роли этих гормонов в развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, в том числе в их взаимосвязи с ДТЛ, также представляет несомненный интерес.

Потенциальной и перспективной мишенью медикаментозного и немедикаментозного воздействия для замедления возраст-ассоциированных изменений можно рассматривать теломеразу, поддержание активности которой способно замедлить репликативное клеточное старение. Однако в настоящее время опубликованы результаты лишь единичных клинических исследований, указывающие на возможность увеличить АТ с помощью физических нагрузок и терапии статинами. В немногочисленных ретроспективных исследованиях показано, что терапия статинами была связана с более высокой АТ и более длинными теломерами. Подтверждение этих результатов в рандомизированном проспективном исследовании представляется востребованным и весьма актуальным. Кроме того, определенный интерес представляет изучение

влияния терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) на АТ, поскольку активация РААС является важным источником окислительного стресса, ускоряющим процессы старения.

Создание моделей, прогнозирующих развитие возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, даст возможность отсрочить начало ССЗ и замедлить их прогрессирование. Замедление клеточного старения может положительно сказаться на возраст-ассоциированных изменениях артериальной стенки и способствовать снижению риска развития ССЗ. В этой связи актуальность вышеперечисленных аспектов данного диссертационного исследования не вызывает сомнений.

### ***Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства***

Диссертация Стражеско И.Д. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России и является фрагментом исследования по теме: «Комплексное изучение процессов старения с оценкой сосудистых, генетических, клеточных и метаболических маркеров» на 2012-2014 гг., регистрационный номер 01201251133 от 01.02.2012г.

### ***Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Проведенное исследование имеет много элементов научной новизны. Впервые возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки изучались комплексно с учетом широкого спектра показателей метаболического и гормонального статуса, маркеров воспаления, а также биологии теломер.

Впервые были выделены разные фенотипы возраст-ассоциированных изменений артерий, показана возможность как изолированного, так и сочетанного развития повышенной жесткости артерий и атеросклероза, определены ФР, в большей степени связанные с тем или иным фенотипом. Впервые было показано наличие связи СТГ и ИПФР-1 с субклиническими

изменениями артериальной стенки у относительно здоровых людей.

Впервые было отмечено, что ФР возрастных изменений отличаются в младшем и старшем возрасте, причем в старшем возрасте связь субклинических изменений артериальной стенки с традиционными ФР ослабевает, появляется связь с повышенным уровнем мочевины, фактором фон Виллебранда, NT-proBNP, альбуминурией, что позволило автору обозначить их, как мишени для терапевтического воздействия.

Впервые была продемонстрирована связь ДТЛ как с повышенной жесткостью артерий, так и с атеросклерозом. В младшем возрасте короткие теломеры являются одними из самых значимых ФР изменений артериальной стенки.

Впервые были определены ФР, связанные с ДТЛ. В первую очередь, это возраст, мужской пол, С-реактивный белок, метаболические нарушения, связанные с усилением воспаления и окислительного стресса, активность оси СТГ/ИПФР-1.

Впервые в рандомизированном исследовании был доказан новый плейотропный эффект аторвастатина – повышение активности теломеразы. Важным показателем научной новизны работы служит и тот факт, что результаты исследования были приняты к устному представлению на многочисленных ведущих российских, европейских и американских научных конгрессах, опубликованы в высокорейтинговых российских и зарубежных журналах.

***Значимость полученных автором диссертации результатов для  
развития медицинской науки и практики***

Диссертация Стражеско И.Д. представляет несомненную научно-практическую ценность. Результаты этого исследования расширяют представления о связи возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки с традиционными и новыми ФР, маркерами воспаления, гормональным статусом, ДТЛ, о различиях в ФР, имеющих первостепенное значение для прогнозирования изменений артерий в разных возрастных группах. Не менее

важным представляется определение роли ДТЛ в развитии возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки, обнаружении общих ФР изменений артерий и репликативного клеточного старения – инсулинорезистентности и повышенного уровня мочевины. Наиболее ценным результатом исследования можно считать доказательство существования нового плеiotропного эффекта аторвастатина – его положительного влияния на АТ. Имеющиеся предварительные наблюдения открывают возможность использования статинов в качестве эффективных геропротекторов.

Работа дополняет и развивает концепцию старения артерий, демонстрирует наличие не только ФР, но и предикторов протекции субклинических изменений артериальной стенки, определяет основные мишени терапевтического воздействия для наиболее эффективной профилактики возраст-ассоциированных изменений стенки артерий, создает обоснованные предпосылки для проведения более масштабных исследований старения артерий в будущем.

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

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций и достоверность результатов диссертационной работы Стражеско И.Д. не вызывают сомнений и подтверждаются достаточным числом обследованных пациентов (303 чел.), тщательно спланированным скринингом участников исследования, включая корректно разработанные критерии включения/невключения, лабораторные и инструментальные методы исследования. В работе применены современные и адекватные задачам методы обследования. Методы определения ДТЛ и АТ, используемые в работе, широко распространены и имеют высокую воспроизводимость. Проведенный автором современный статистический анализ данных соответствует поставленным задачам, использованные методы (сравнительный и корреляционный анализ, многомерный линейный регрессионный анализ, многофакторный логистический регрессионный анализ) вполне обоснованы. Полученные

выводы и практические рекомендации концептуальны, полностью основаны на результатах обследования и соответствуют поставленным целями и задачам исследования.

Диссертация оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки РФ и ГОСТ, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов обследования, собственных результатов, обсуждения, списка литературы из 823 источников, полноценно иллюстрирована рисунками и таблицами. Выводы и практические рекомендации хорошо сформулированы, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования.

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

Выводы и практические рекомендации, полученные при выполнении диссертационного исследования И.Д. Стражеско, могут быть использованы в клинической практике для выделения групп лиц, требующих проведения более ранних и активных профилактических мероприятий для предупреждения ССЗ. В соответствии с результатами исследования оценку состояния артериальной стенки следует проводить уже в молодом возрасте даже при отсутствии клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь, лицам с ФР ССЗ. Помимо оценки традиционных ФР следует изучать и такие показатели как СТГ, ИПФР-1, уровни мочевины, фактора фон Виллебранда, NT-proBNP, альбуминурию, ДТЛ, АТ. Назначение аторвастатина может иметь дополнительный положительный эффект замедления репликативного клеточного старения. В перспективе, результаты работы могут быть использованы для планирования проспективных исследований, направленных на изучение влияния ДТЛ на развитие возраст-ассоциированных заболеваний, а также возможности повышения АТ.

Результаты исследования внедрены в практическую работу консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России, в работу консультативно - диагностического отделения ОСП

«Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, используются в процессе лекционного и практического обучения студентов на курсе поликлинической терапии на кафедре многопрофильной клинической подготовки на факультете фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова.

***Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад соискателя***

Основные теоретические положения и выводы диссертации, содержание ее отдельных этапов были доложены и обсуждены на конгрессах Европейского общества кардиологов в 2014, 2015, 2017, 2018 гг., Европейских конгрессах по лечению артериальной гипертензии в 2015, 2016, 2018гг., Европейских конгрессах по Сердечной недостаточности в 2017, 2018гг., Европейских конгрессах по профилактической кардиологии EuroPrevent в 2014, 2015 гг., конгрессах Европейской ассоциации по сахарному диабету в 2014, 2016гг., научных сессиях Американской ассоциации сердца в 2013, 2015 гг., международном конгрессе Европейского гериатрического общества в 2017г., международной конференции по здоровому долголетию в Гренингене (Нидерланды) в 2017 г., конференциях и съездах Евразийской ассоциации терапевтов в 2017, 2018г, на сессии Национальной Академии Активного Долголетия при поддержке Европейской ассоциации превентивной, регенеративной и антивозрастной медицины – ESAAM в 2018 г., на всероссийских Съездах геронтологов и гериатров с международным участием в 2017, 2018 гг., международном конгрессе «Биотехнологии: состояние и перспективы развития» в 2017г., всероссийских научно-практических конференциях «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» в 2015, 2016 гг.

Автор выдвинула научную гипотезу, разработала дизайн и написала протокол исследования, провела анализ отечественной и зарубежной литературы. Стражеско И.Д. проводила набор пациентов, назначала необходимое лечение, осуществляла врачебное наблюдение за пациентами в

течение всего исследования, выполняла инструментальное обследование, осуществляла координацию действий других специалистов. Кроме того, она самостоятельно проводила статистическую обработку полученных данных, анализ и обобщение результатов. Стражеско И.Д. самостоятельно написала текст диссертации, а также подготовила публикации по теме диссертации и лично докладывала результаты работы на многочисленных российских и международных научных конференциях.

По теме диссертации опубликованы 53 научные работы, из которых 25 статей - в ведущих рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК Минобрнауки РФ, 8 статей и 20 тезисов опубликованы в зарубежных журналах, включенных в базы данных Web of Science и Scopus.

Автореферат полностью отражает наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю информацию, характеризующую полученные результаты, основные положения и выводы диссертации.

Принципиальных замечаний по представленной 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, 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.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на межкафедральном заседании кафедры госпитальной терапии №1 и кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, протокол № 4 от 27 ноября 2019 года.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии №1,  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Васюк Юрий Александрович

Профессор кафедры поликлинической терапии  
ФГБОУ ВО «Московский  
государственный медико-стоматологический  
университет им. А.И. Евдокимова»  
Минздрава России,  
д.м.н., профессор

Лазебник Леонид Борисович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1  
Тел.: +7 (495) 684-32-72; E-mail: mgmsu@mgmsu.ru  
Сайт: <http://www.mgmsu.ru/>

«24» ноября 2019г.