

ОТЗЫВ

официального оппонента - академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Беленкова Юрия Никитича на диссертационную работу Дудинской Екатерины Наильевны на тему: «Морфофункциональное состояние сосудистой стенки и репликативное клеточное старение при различной инсулиночувствительности», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.31. Геронтология и гериатрия, 3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертационной работы

Изучение возраст-ассоциированных изменений сердечно-сосудистой системы является актуальной проблемой как с клинической, так и социально-экономической точки зрения и определяется глобальным постарением населения планеты и связанным с ним ростом числа сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Обоснованным решением этой проблемы представляется создание комплекса активных действий, направленных на предупреждение и замедление связанных со старением изменений в организме. Большую надежду внушают научные достижения последних лет в области сосудистого старения и диабетологии. Получены убедительные данные о возможности влияния на биологический процесс старения, в то время как ранее возраст считался немодифицируемым фактором. К настоящему времени большая часть сведений получена в ходе экспериментальных исследований.

В последние годы была сформулирована концепция раннего сосудистого старения, рассматривающая процесс старения сосудов как непрерывный, берущий свое начало во внутриутробном периоде и раннем детстве, процесс. Результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что нарушения углеводного обмена способствуют ускоренным изменениям сосудистой стенки, но скорость и степень

выраженности этих изменений зависит не только от средовых и генетических факторов, но и от индивидуальных особенностей метаболизма. Не исключено, что ключевую роль в изменениях стенки артерий играет не только хроническая гипергликемия, но и инсулинорезистентность, которая путем активации и усиления окислительного стресса и хронического воспаления индуцирует ускоренные изменения сосудистой стенки. Вероятно, одним из триггеров различной скорости сосудистых изменений у пациентов с метаболическими нарушениями является исходно разная «генетическая защищенность» артериальной стенки от влияния внешних повреждающих негативных факторов. В связи с этим в последние годы большое внимание обращено на изучение роли репликативного старения клеток в развитии изменений сосудистой стенки. Биомаркерами клеточного старения являются длина теломер и активность фермента теломеразы.

Несмотря на значительные научные достижения, еще не все обстоятельства и участники процесса ускоренного старения определены. В настоящее время становится очевидно, что без изучения взаимосвязи нарушений углеводного обмена и 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 методов делают работу безусловно современной и актуальной.

Новизна и достоверность результатов исследования

Научная новизна диссертационного исследования Дудинской Е.Н., в первую очередь, обусловлена комплексным подходом к изучению возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки с учетом широкого спектра показателей метаболического и гормонального статуса, маркеров воспаления и окислительного стресса, биологии теломер. На основании изученных

показателей выявлены взаимосвязи между отдельными показателями артериальной стенки у лиц с разной степенью выраженности инсулинорезистентности вплоть до наличия сахарного диабета 2 типа. Установлено наличие тесной связи между длиной теломер лейкоцитов теломер и возраст-ассоциированными изменениями артериальной стенки по мере снижения инсулиночувствительности. Выявлена способность «длинных» теломер защищать артериальную стенку от воздействия сахарного диабета 2 типа. Изучена взаимосвязь недостаточности и дефицита витамина D3 с морфофункциональным состоянием магистральных артерий, длиной теломер и активностью теломеразы у пациентов с различной инсулиночувствительностью. В рандомизированном исследовании был доказан новый плеiotропный эффект комбинации двух сахароснижающих препаратов – вилдаглиптина и метформина – повышение активности теломеразы. Установлен независимый предиктор общей смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – увеличение толщины комплекса интима-медиа более 0,9 мм.

Результаты исследования Дудинской Е.Н. были доложены на крупнейших гериатрических, эндокринологических и кардиологических конгрессах и опубликованы как в иностранной, так и в отечественной научной периодике.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научных специальностей 3.1.31. Геронтология и гериатрия, 3.1.19. Эндокринология.

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, достаточном для выявления статистических

закономерностей (450 пациентов на этапе отбора), дизайном работы (в том числе выполнением рандомизированных сравнительных клинико-фармакологических и проспективных наблюдательных исследований), четко сформулированными критериями включения/невключения 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 с показателями углеводного обмена, маркерами хронического воспаления и окислительного стресса, гормонального статуса. Важно изучение роли маркеров репликативного клеточного старения, длины теломер и активности теломеразы в развитии изменений стенки артерий при различной инсулиночувствительности у пациентов с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. Интересным является изучение предикторов смертности от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по данным 5-летнего проспективного наблюдения. 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.

Научно-практическая значимость

Диссертационная работа Дудинской Е.Н. является отражением новых, трансляционных подходов в профилактической геронтологии и эндокринологии. Дополняет и развивает концепцию ускоренного сосудистого старения при инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа, определяет как основные факторы риска, так и факторы «анти-риска» метаболически-зависимых изменений стенки магистральных артерий. Исследование позволило определить основные мишени терапевтического воздействия для

наиболее эффективной профилактики ускоренного сосудистого старения как при наличии инсулинорезистентности, так и при диабете. Работа продемонстрировала новые плейотропные эффекты некоторых сахароснижающих препаратов, что может явиться основанием для расширения показаний к их применению. Полученные данные выявили новые предикторы общей смертности и сердечно-сосудистых событий в виде степени инсулинорезистентности, дефицита витамина D3, наличия «очень коротких» теломер и утолщения комплекса интима-медиа. Исследование Дудинской Е.Н. создает предпосылки для разработки принципов индивидуальной профилактики сосудистых осложнений у лиц с различной степенью нарушений углеводного обмена и сахарного диабета 2 типа.

Общая характеристика работы

Диссертация выполнена в традиционном стиле, изложена на 283 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов, их обсуждения и заключения с выводами и практическими рекомендациями, а также обсуждение перспектив дальнейших исследований. Список литературы включает 460 источник, из них 105 отечественных и 355 зарубежных. Работа иллюстрирована 56 таблицами и 14 рисунками.

Во введении логично и на высоком современном уровне знаний обоснована актуальность темы и целесообразность настоящего исследования. Цель работы сформулирована ясно и точно. Задачи корректны и соответствуют цели исследования.

В обзор литературы приводится подробный и конструктивный анализ данных литературы по теме диссертационной работы. Обзор написан хорошим литературным языком и читается с большим интересом.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны использованные лабораторные и инструментальные методы исследования, детально

представлены методики определения длины теломер и активности теломеразы.

В работе автор подробно описывает примененные методы исследования и статистического анализа. Критерии включения и исключения сформулированы четко, что позволило автору сформировать качественную базу данных. Использованные методы статистического анализа адекватны и позволили получить достоверные результаты.

Результаты исследования изложены подробно, единым планом, последовательно и логично, часть из них является по-настоящему пионерскими. В частности, показан существенный вклад «коротких» теломер в развитие атеросклероза и артериосклероза по мере усиления инсулинорезистентности. Он превышает по своей значимости влияние хорошо известных и широко используемых при стратификации риска традиционных факторов. Интересной представляется изучение показателей гликотоксина глиоксаля и метилглиоксаля в развитии сосудистых изменений при различных углеводных нарушениях. В завершении определены предикторы пятилетней смертности и развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Обсуждение полученных результатов дает полное представление о трактовке происходящих процессов по сравнению с ранее опубликованными исследованиями. Явно заметен авторский вклад в анализируемые положения. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Приводятся рассуждения на тему будущих исследований, которые позволили бы подтвердить или опровергнуть полученные автором результаты. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Выводы и практические рекомендации конкретны, логично вытекают из результатов проведенного исследования, намечают направления дальнейшей работы.

По теме диссертации опубликовано 45 работ, из которых 32 статьи в медицинских научных журналах, входящих в Перечень ВАК, в том числе 10 статей в зарубежных журналах из перечня Scopus и Web of Science, 5 тезисов, доложенных на международных конференциях и конгрессах, что подтверждает полноту опубликования результатов диссертационного исследования.

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

Заключение

Суммируя все вышесказанное, диссертационная работа Дудинской Е.Н. на тему: «Морфофункциональное состояние сосудистой стенки и репликативное клеточное старение при различной инсулиночувствительности», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Ткачевой Ольги Николаевны и академика РАН, профессора, доктора медицинских наук Шестаковой Марины Владимировны и представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.31. Геронтология и гериатрия, 3.1.19. Эндокринология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы вклада репликативного клеточного старения в развитие возраст-ассоциированных структурно-функциональных изменений сосудистой стенки, ее взаимовлияния с инсулинорезистентностью, имеющей важное значение для геронтологии и эндокринологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (с изменениями в редакции Постановлений правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016г., №748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г., №1168 от 01.10.2018г.), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора

медицинских наук по специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия, 3.1.19.
Эндокринология

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой госпитальной
терапии № 1 Института клинической
медицины имени Н.В.Склифосовского
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 Юрий Никитич



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.

« 18 » апреля 2022 г.

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1
Телефон: +7(499) 248-46-43,
электронная почта: belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru