

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, профессора, Марковой Татьяны Николаевны 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

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Дудинской Е.Н. посвящена очень важной теме - изучению и предупреждению возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки при метаболических изменениях углеводного обмена – предиабете и сахарном диабете 2 типа. 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 и, достаточно часто, у более молодых, но метаболически нездоровых людей. Известно, что более 50% сердечно-сосудистых событий случается у лиц с сахарным диабетом и предиабетом, еще до развития собственно заболевания. Очевидно, что требуются новые подходы к стратификации риска и профилактике субклинических изменений артерий при углеводных нарушениях, предполагающие оценку не только традиционных, хорошо известных факторов риска, но и новых факторов, в том числе метаболических, а также и факторов «анти-риска», к числу которых относятся и длинные теломеры в лейкоцитах. Отвечая на этот запрос, Дудинская Е.Н. использует комплексный подход, изучает вклад в развитие возраст-ассоциированных изменений артерий различные варианты нарушения углеводного обмена – от инсулинорезистентности до сахарного диабета 2 типа, их взаимосвязи, в том

числе с маркерами репликативного клеточного старения. Показано, что длина теломер и активность теломеразы являются метаболически-зависимыми параметрами и снижаются по мере усугубления инсулинорезистентности. А процессы атеросклероза и артериосклероза при нарушениях углеводного обмена зависят от маркеров репликативного клеточного старения. Учитывая тот факт, что до сих пор среди исследователей нет единодушия по поводу вопроса о взаимоотношении между инсулинорезистентностью, атеросклерозом и артериосклерозом, результаты работы видятся важными и интересными.

Для предупреждения ССЗ при выборе препаратов целесообразно учитывать их положительные плейотропные эффекты, позволяющие замедлить процессы старения сосудистой стенки. При этом, исследований, посвященных решению этой проблемы, не так много, особенно в группе лиц с предиабетом и сахарным диабетом. В представленной работе изучалась способность двух препаратов метформина и вилдаглиптина, широко используемых в лечении диабета, повышать активность теломеразы и тем самым улучшать репаративную способность тканей. Было показано положительное влияние комбинации этих двух препаратов на активность теломеразы и на эластические свойства артерий. Полученные результаты позволят использовать плейотропные эффекты препаратов в планировании терапевтических режимов и профилактических стратегий для лиц с сахарным диабетом 2 типа и должны послужить основанием для дальнейших более крупных исследований по изучению влияния препаратов на процессы старения.

Новизна и достоверность результатов исследования

Возраст-ассоциированные изменения артериальной стенки зависят от сложных взаимодействий между образом жизни, влиянием окружающей среды, генетическими особенностями и от метаболизма глюкозы. Суть этих взаимодействий на сегодняшний день изучена слабо. Сильной стороной диссертационной работы Дудинской Е.Н. является комплексный подход к

изучению артериальной стенки с исследованием не только известных параметров углеводного обмена, но и тех показателей, изучение которых происходило в основном в эксперименте – гликотоксинов, маркеров хронического воспаления и окислительного стресса. Особенно это касается маркеров репликативного клеточного старения – длины теломер и активности фермента теломеразы. 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 в развитии инсулинорезистентности, сахарного диабета и предиабета. В данной работе доказана связь длины теломер и активности теломеразы с патологическими процессами в сосудах по мере усиления выраженности инсулинорезистентности, показан вклад коротких теломер в развитие субклинического атеросклероза и повышенной жесткости артерий при усугублении инсулинорезистентности вплоть до развития сахарного диабета 2 типа. Так, самые неблагоприятные показатели ремоделирования стенки артерий выявляются при сочетании диабетом, «короткой» ДТ и «низкой» АТ. Кроме того, продемонстрирована защитная роль длинных теломер в отношении артериальной стенки: у лиц с «длинными» теломерами состояние артериальной стенки не связано с инсулинорезистентностью и не отличается от здоровых лиц. Полученные результаты позволяют лучше понять суть возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки при инсулинорезистентности.

Известно, что укорочение теломер происходит под влиянием хронического вялотекущего воспаления и окислительного стресса. Однако, связь длины теломер, активности теломеразы и морфофункционального состояния сосудистой стенки, действие которых опосредовано усилением окислительного стресса, хронического воспаления и инсулинорезистентности, исследована не была. В работе Е.Н. Дудинской изучалась связь биологии теломер с новыми факторами риска ССЗ. Обнаружено, что повышение

уровней С-реактивного белка, гомоцистеина и фибриногена выше медианы увеличивало риск выявления «коротких» теломер и этот риск повышался по мере усиления инсулинорезистентности. У лиц с сахарным диабетом 2 типа повышение маркеров окислительного стресса и хронического воспаления максимально увеличивало вероятность выявления «коротких» теломер и «низкой» активности теломеразы.

Впервые способность вилдаглиптина в комбинации с метформином влиять на процессы клеточного старения, активируя теломеразу, доказана в рандомизированном исследовании. Оценены предикторы как неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, так и смертности от всех причин – единственным независимым предиктором является утолщение комплекса интима-медиа более 0,9 мм, что диктует необходимость оценивать толщину КИМ независимо от наличия инсулинорезистентности и проводить активную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний при ее выявлении.

В диссертации Е.Н. Дудинской сформулированы предложения относительно необходимых исследований при оценке возраст-ассоциированных изменений артерий при наличии инсулинорезистентности, определены группы людей, нуждающихся в проведении наиболее активных профилактических мероприятий.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Обоснованность выводов и практических рекомендаций подтверждается достаточным количеством участников исследования. Скрининг прошли 450 человек, в исследование были включены 305 человек. 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 длины теломер

лейкоцитов и активности теломеразы проводилась с помощью метода полимеразной цепной реакции, который признан надежным, удобным и точным. Изучение влияния препаратов на активность теломеразы, 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 Дудинской Е.Н. 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.

Научно-практическая значимость

Диссертационная работа Дудинской Е.Н. имеет неоспоримую теоретическую значимость. Автор детально изучила роль биологии теломер в развитии возраст-ассоциированных изменений сосудистой стенки у лиц с разной степенью выраженности инсулинорезистентности. В работе обоснован выбор тематики работы, сделан акцент на проспективном интервенционном, а затем и наблюдательном исследовании. Диссертантом охарактеризованы изменения артериальной стенки по мере усугубления инсулинорезистентности с учетом генетически, биохимических и гормональных параметров.

Такое детальное обследование пациентов преследует и практическую цель – выделить и наиболее плотно охарактеризовать пациентов, требующих наиболее тщательного врачебного наблюдения. В условиях стремительного роста заболеваемости сахарным диабетом 2 типа и его осложнений эта цель абсолютно оправдана.

Общая характеристика работы

Диссертация изложена на 283 страницах в традиционной форме и состоит из введения, обзора литературы (460 источников), 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 параметрами углеводного обмена, глубоко затронуты клеточно-молекулярные механизмы, лежащие в основе изменений. Детально представлена самая последняя научная информация относительно длины теломер и активности теломеразы 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 различных сахароснижающих препаратов.

В главе «Материалы и методы» подробно изложены используемые в работе инструментальные и лабораторные методы, детально описана методика определения параметров биологии теломер. При анализе собранного материала использовались современные статистические методы.

В главе «Результаты» представлен большой объем информации относительно различий состояния артериальной стенки между лицами с разным статусом углеводного обмена, выделены особенности возраст-ассоциированных изменений стенки артерии, с помощью математического моделирования определены предикторы изменений. Большое внимание уделено роли биологии теломер в развитии изменений артериальной стенки,

изучению связанных с ними метаболических факторов. Анализируемый материал крайне обширен и разнообразен, однако, благодаря четкости и логике изложения, удобному представлению (в 56 таблицах, 14 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 45 опубликованных работах как в России, так и за рубежом. Работа инновационная, многоэтапная, носит поисковый характер. Полученные в работе результаты открывают перспективны изучения новых аспектов сосудистого старения.

В работе имеются некоторые грамматические и стилистические ошибки.

При обсуждении диссертационной работы возник следующий вопрос:

1. Вы объясняете эффект вилдаглиптина на жесткость сосудов и активность теломеразы, в основном, его сахароснижающими эффектами. Существуют ли какие-либо данные о прямом влиянии вилдаглиптина на процессы старения?

Вопрос имеет дискуссионный характер и не влияет на значимость полученных результатов.

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 изменений артериальной стенки, 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

Профессор кафедры эндокринологии и диабетологии
лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.
Евдокимова Минздрава России, доктор
медицинских наук



Маркова Т.Н.

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Марковой Т.Н. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.
Евдокимова Минздрава России д.м.н., профессор



Васюк Ю.А.

« 13 » 04 _____ 2022 г.

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1 Телефон:+7(495) 609-67-00, электронная почта: mail@msmsu.ru