

ОТЗЫВ

**официального оппонента Виллевалде Светланы Вадимовны
на диссертационную работу Дудинской Екатерины Наильевны
«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

Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с атеросклерозом, остаются основными причинами смертности в развитых странах. В основе этих заболеваний лежат возраст-ассоциированные изменения и нарушения структуры и функции артерий наравне с углеводными нарушениями, в частности с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа. Актуально сравнительное изучение в разных возрастных группах важнейших параметров артериальной стенки (толщины, жесткости, наличия атеросклеротических бляшек) с учетом степени инсулинорезистентности, выраженности хронического воспаления и параметров биологии теломер. При этом, если связь состояния артериальной стенки с гемодинамическими параметрами, нарушениями углеводного обмена ранее изучалась, то роль дефицита витамина Д3, гликотоксинов, маркеров окислительного стресса, длины теломер, активности теломеразы в старении артерий исследованы недостаточно. Особенно малоизученным представляется взаимодействие новых факторов риска и биологии теломер при изменениях артериальной стенки по мере усиления инсулинорезистентности вплоть до развития сахарного диабета 2 типа. На сегодняшний день недостаточно данных, проясняющих, что в большей степени связано с ускоренными изменениями сосудов при нарушениях углеводного обмена – репликативное клеточное старение или воздействие гипергликемии и гиперинсулинемии? Известно, что увеличение жесткости артерий происходит даже на начальных стадиях нарушений углеводного обмена, еще до возникновения гипергликемии.

Вероятно, гиперинсулинемия может сенсibilизировать гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, приводя к патологическому сосудистому ремоделированию, развитию атеросклероза и ускоренным сосудистым изменениям. Но механизм этих взаимосвязей до конца не ясен.

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

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

Следует подчеркнуть высокую степень достоверности научных положений вследствие правильно спланированного и четко выполненного исследования. Дизайн и этапы исследования спланированы адекватно поставленным цели и задачам, отвечают современным требованиям к научным работам. Обоснованность выводов и практических рекомендаций диссертационной работы подтверждается достаточным объемом собранного материала, высоким уровнем статистического анализа и не вызывает сомнений. В ходе выполнения работы были обследованы 450 пациентов, прошедших скрининг, 305 из которых соответствовали 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 биохимические показатели, метаболический статус, маркеры воспаления, маркеры репликативного клеточного старения – длину лейкоцитов и активность теломеразы.

Работа Дудинской Е.Н. состоит из 4 этапов. 1 этап – отбор участников в исследование, 2 этап – одномоментное исследование по изучению связи возраст-ассоциированных изменений стенки сосудов с метаболическим статусом, биологией теломер. 3 этап – проспективное исследование по изучению влияния терапии метформинем в комбинации с вилдаглиптином на артериальную жесткость, ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения сонных артерий и активность теломеразы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. 4 этап - изучение предикторов смертности от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

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

Результаты исследования проанализированы автором в полном объеме и соответствуют 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.

Научная новизна и достоверность результатов исследования

Исследование Дудинской Е.Н. отличается высокой степенью новизны. Выявлено, что возраст-ассоциированные изменения сосудистой стенки являются метаболически ассоциированными, связаны со степенью инсулинорезистентности и ухудшаются по мере ее усугубления. Приоритетным является обнаружение автором протективной роли «длинных» теломер и «высокой» активности теломеразы для стенки артерий как при инсулинорезистентности, так и при сахарном диабете 2 типа.

Некоторые вопросы изучались впервые не только в России, но и в мире. К их числу относится исследование связи между биологией теломер и уровнем витамина Д3. Было показано, что дефицит витамина Д3 ассоциирован с

нарушениями углеводного обмена и определяет наличие атеросклероза при инсулинорезистентности и максимально выражен при наличии «коротких» теломер.

Это же можно сказать и о проспективном наблюдательном исследовании Дудинской Е.Н., где показано, что наличие атеросклероза является независимым предиктором смерти от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 5 лет у лиц как с сахарным диабетом, так и с начальными проявлениями углеводных нарушений – инсулинорезистентностью и предиабетом. Кроме того, с увеличением 5-летнего риска смерти и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ассоциированы наличие «очень коротких» теломер, усиление степени инсулинорезистентности, дефицит витамина Д3.

Новизной отличается и часть работы по изучению возможности управления активностью теломеразы. Обнаруженный эффект терапии вилдаглиптином и метформинном – повышение активности теломеразы, безусловно, можно считать новым в медицине. Полученные в работе данные позволят эффективнее предупреждать и замедлять развитие сердечно-сосудистых заболеваний при наличии метаболических нарушений еще на субклинической стадии.

Научная и практическая значимость исследования

Диссертационная работа Дудинской Е.Н. имеет большую практическую значимость для медицинских клиник и научных учреждений. Полученные результаты работы обосновывают оценку состояния магистральных артерий не только пациентам с сахарным диабетом 2 типа, но и лицам с инсулинорезистентностью даже при отсутствии у них клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний. В результате может быть существенно улучшена профилактика развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов на ранних стадиях углеводных нарушений.

Для стратификации риска ремоделирования стенки артерий пациентам с инсулинорезистентностью целесообразно определять не только традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, но и факторы антириска – длину теломер и активность теломеразы, что позволит определить персонифицированную стратегию терапии. Результаты исследования также свидетельствуют о том, что для снижения риска смерти от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов целесообразно оценивать толщину сосудистой стенки независимо от наличия инсулинорезистентности и проводить активную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний при ее выявлении.

Полнота публикации результатов работы

Результаты диссертационного исследования полноценно представлены в 45 печатных работах, из них 32 опубликованы в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Дудинская Е.Н. неоднократно представляла результаты диссертационного исследования на региональных, всероссийских, международных конференциях и конгрессах.

Структура и содержание диссертации

Диссертация Дудинской Е.Н. выполнена в традиционном стиле, изложена на 283 страницах машинописного текста, иллюстрирована 56 таблицами и 14 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов, их обсуждения и заключения с выводами и практическими рекомендациями, а также обсуждения перспектив дальнейших исследований, 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. Вводный раздел диссертационной 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, роли инсулинорезистентности в этом процессе, роли клеточного старения, прогностический роли длины теломер и активности теломеразы, данные о модуляторах теломеразы, плейотропных свойствах метформина и других сахароснижающих препаратов, предикторах смертности при нарушениях углеводного обмена.

В главе «Материалы и методы» четко сформулированы критерии включения и невключения пациентов в исследование. Разработан оригинальный протокол, подробно описаны процедуры исследования. Составлена четкая схема обследования пациентов. Это позволило качественно собрать материал и разносторонне проанализировать полученные 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 при разной степени выраженности углеводных нарушений. Проведен подробный анализ связи параметров углеводного обмена с состоянием артерий и биологией теломер, изучена возможности влияния на активность теломеразы и параметры сосудистой стенки с помощью комбинированной терапии вилдаглиптином и метформином, определены предикторы 5-летней смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Основные результаты подробно иллюстрированы информативными таблицами и рисунками, что

облегчает восприятие материала. В обсуждении приводится разбор и интерпретация полученных результатов.

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

Автореферат Дудинской Е.Н. достаточно полно отражает содержание диссертационной работы, содержит все необходимые разделы.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При анализе представленной работы возникли вопросы, которые отражают интерес к работе:

1. Существуют ли в литературе проспективные исследования о влиянии лечения атеросклероза и сахарного диабета 2 типа на темп укорочения теломер и возможно ли их удлинение в случае успешного лечения?

2. Какие еще сахароснижающие препараты потенциально могут оказывать положительное влияние на биологию теломер и активность теломеразы или в целом достаточно снижения гликемии до целевых значений независимо от механизма действия препарата?

3. Существуют ли аналогичные данные о независимом значении утолщения стенки сосудов (в частности, утолщения интима-медиа) в отношении риска смерти? Как Вы можете объяснить полученный результат?

Заключение

Диссертационная работа Дудинской Екатерины Наильевны «Морфофункциональное состояние сосудистой стенки и репликативное клеточное старение при различной инсулиночувствительности», выполненная при научном консультировании доктора медицинских наук, профессора О.Н. Ткачевой и академика РАН, доктора медицинских наук, профессора М.В. Шестаковой, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.31 «Геронтология и гериатрия»,

3.1.19 «Эндокринология», является законченной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы управления процессами старения артерий на фоне инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений, что имеет важное значение для геронтологии и эндокринологии.

Диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, 02.08.2016 №748, 29.05.2017 №650, 28.08.2017 №1024, 01.10.2018 №1168, 11.09.2021 №1539), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.31 «Геронтология и гериатрия», 3.1.19 «Эндокринология».

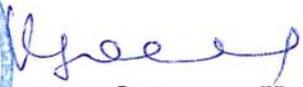
Заведующий кафедрой кардиологии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Светлана Вадимовна Виллевалде

Подпись профессора С.В. Виллевалде заверяю.

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор




Александр Олегович Недошивин

«19» апреля 2020 г.

Федеральное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России), 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. Телефон: +7(812)702-37-30, сайт www.almazovcentre.ru, e-mail fmrc@almazovcentre.ru.