

«УТВЕРЖДАЮ»

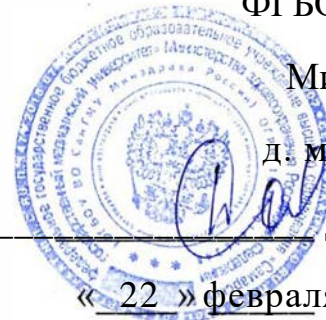
Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО СамГМУ

Минздрава России

д. м. н., профессор

Давыдкин И.Л.



« 22 » февраля 2022 г.

### ОТЗЫВ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Дудинской Екатерины Наильевны на тему: «Морфофункциональное состояние сосудистой стенки и репликативное клеточное старение при различной инсулиночувствительности», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.31. Геронтология и гериатрия, 3.1.19. Эндокринология.

#### Актуальность темы

Диссертационная работа Дудинской Екатерины Наильевны посвящена изучению влияния инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа на процессы сосудистого ремоделирования и репликативного клеточного старения, что представляет колоссальный научный и практический интерес. Всестороннее изучение этого процесса в разных популяциях может предоставить новые знания для формирования комплексных подходов, направленных на предотвращение развития возраст-ассоциированных метаболических заболеваний у лиц с разной степенью выраженности инсулинорезистентности, и тем самым способствовать увеличению продолжительности здоровой жизни.

Результаты многих экспериментальных и клинических исследований убедительно демонстрируют, что нарушения углеводного обмена связаны с

ускоренными изменениями сосудистой стенки, но скорость и степень выраженности этих изменений разная и зависит не только от средовых и генетических факторов, но и от индивидуальных особенностей метаболизма. Вероятно, что основную роль в изменениях стенки артерий играет не только гипергликемия, но и инсулинорезистентность, которая сама по себе и через усиление окислительного стресса и хронического воспаления способствует морфофункциональным изменениям стенки артерий, формируя основу для развития ССЗ.

На протяжении нескольких десятилетий внимание ученых приковано к процессам репликативного клеточного старения, в частности, к показателям биологии теломер – длине теломер и активности теломеразы. В последние годы появились работы, демонстрирующие связь между показателями биологии теломер и углеводным обменом. В частности, длина теломер при сахарном диабете 2 типа, при предиабете и ожирении оказывается короче, чем у лиц без метаболических нарушений.

Терапевтические стратегии лечения сахарного диабета 2 типа в последние годы направлены не только на достижение удовлетворительного гликемического контроля, но и на профилактику сердечно-сосудистых событий и заболеваний. С этих позиций важен поиск новых терапевтических средств, направленных на профилактические стратегии, замедляющие развитие сосудистых изменений у лиц с сахарным диабетом 2 типа.

Таким образом, диссертационная работа Дудинской Е.Н., направленная на комплексное изучение процессов сосудистого и репликативного клеточного старения при нарушениях углеводного обмена, является актуальной и представляет высокий научный и практический интерес.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ФГБУ «ГНИЦ ПМ» 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 01.02.2012 г.

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

### **Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов**

Научная новизна диссертационной работы обусловлена всесторонним исследованием проблемы ранних ускоренных сосудистых изменений у пациентов с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа с оценкой фенотипических, лабораторных, клинических, инструментальных и генетических маркеров, что позволило позиционировать группы риска развития ускоренных возраст-ассоциированных изменений артерий, приоритетные терапевтические стратегии и профилактические направления развития помощи пациентам с нарушениями углеводного обмена.

Впервые было проведено комплексное изучение морфофункционального состояния сосудистой стенки у пациентов с различной степенью инсулинорезистентности, в том числе с учетом биологии теломер.

Впервые был продемонстрирован протективный эффект длины теломер в отношении выраженности хронического воспаления, окислительного стресса и морфофункционального состояния сосудистой стенки у лиц с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом.

Впервые была показана независимая взаимосвязь уровня витамина D3 с состоянием магистральных артерий, биологией теломер при разной инсулиночувствительности.

Впервые в рандомизированном исследовании был доказан новый плеiotропный эффект комбинации двух сахароснижающих препаратов – вилдаглиптина и метформина – повышение активности теломеразы.

Впервые был проведен анализ выживаемости пациентов с различной инсулиночувствительностью в зависимости от биологии теломер и от

морфофункционального состояния стенки артерий. Установлен независимый предиктор общей смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) более 0,9 мм.

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.

### **Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Диссертация Дудинской Е.Н. выполнена на высоком методологическом уровне, в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации, изложена на 283 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов, обсуждения результатов и заключения с выводами и практическими рекомендациями, обсуждением перспектив дальнейших исследований. Список литературы включает 460 источников. Работа иллюстрирована 56 таблицами и 14 рисунками.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, положений, выводов и рекомендаций подтверждена структурированным методологическим подходом, направленным на изучение и решение поставленных задач. Исследование включало 3 направления: одномоментное исследование – изучение взаимосвязи возраст-ассоциированного морфофункционального состояния сосудистой стенки с ДТ, АТ при различной инсулиночувствительности; проспективное исследование – изучение влияния монотерапии метформином и комбинированной сахароснижающей терапии (метформин и вилдаглиптин) в течение 12 месяцев на артериальную жесткость, ультразвуковые признаки

атеросклеротического поражения сонных артерий и АТ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа; проспективное наблюдение - изучение предикторов смертности от всех причин и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Суммарно в работе выполнен анализ более 300 наблюдений.

Обоснованность результатов обусловлена включением в исследование достаточной выборки пациентов для каждого из блока исследований, проведением необходимого клинико-лабораторного и инструментального обследования и самыми современными методами статистического анализа. Выводы и практические рекомендации отражают содержание диссертации, обоснованы, корректно сформулированы, логически вытекают из полученных результатов и отвечают на поставленные цели и задачи.

Основные положения диссертации представлены на ведущих отечественных и зарубежных конференциях и конгрессах. по теме диссертации опубликовано 45 научных работ, 25 из которых опубликованы в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для изложения основных научных результатов диссертации. 6 научных работ и 14 тезисов опубликованы в зарубежных журналах баз данных Web of Science и Scopus.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Диссертационная работа Дудинской Е.Н. обладает высокой научно-практической ценностью. Автором проведено комплексное всеобъемлющее исследование проблемы инсулинорезистентности и ее влияния на процессы сосудистого и репликативного клеточного старения, а ее результаты значительно расширяют представление о метаболических процессах старения в целом. Полученные данные могут позиционироваться в качестве системы

оптимизации персонифицированного подхода к диагностике, лечению и ранней профилактике сердечно-сосудистых изменений и осложнений.

На основании полученных результатов установленные наиболее значимые предикторы развития ускоренных сосудистых изменений, неблагоприятных событий и смерти при инсулинорезистентности и сахарном диабете 2 типа, что позволило сформировать критерии и рекомендации для выделения групп высокого риска с учетом генетических и метаболических факторов антириска.

Наиболее ценным результатом исследования можно считать доказательство существования нового плеiotропного эффекта комбинации вилдаглиптина и метформина – положительного влияния на активность теломеразы. Имеющиеся предварительные наблюдения открывают возможность использования данной комбинации сахароснижающих препаратов в качестве эффективных геропротекторов.

Работа дополняет и развивает концепцию метаболического старения, демонстрирует наличие не только факторов риска старения артерий, но и предикторов протекции субклинических изменений сосудистой стенки, определяет основные мишени терапевтического воздействия для наиболее эффективной профилактики возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки при различной степени инсулиночувствительности.

Полученные Дудинской Е.Н. данные имеют важное значение для более полного понимания возраст-ассоциированных изменений сердечно-сосудистой системы и процессов метаболического старения.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов**

Считаем целесообразным внедрять оценку состояния магистральных артерий, длину теломер и активность теломеразы, уровень витамина D в дополнение к традиционным факторам риска с целью определения персонифицированной стратегии терапии в специализированных медицинских учреждениях Российской Федерации.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе клинических кафедр геронтологии и гериатрии, кафедр эндокринологии, а также кафедр фундаментальных наук.

### **Заключение.**

Таким образом, диссертационная работа Дудинской Е.Н. на тему: «Морфофункциональное состояние сосудистой стенки и репликативное клеточное старение при различной инсулиночувствительности», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.31. Геронтология и гериатрия, 3.1.19. Эндокринология, является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором на основании выполненных автором исследований и разработок осуществлено решение научной проблемы возраст-ассоциированных изменений артериальной стенки при различной степени инсулинорезистентности, вклада репликативного клеточного старения в их развитие, имеющей важное значение для профилактической эндокринологии и геронтологии.

По своей актуальности, научной и практической значимости результатов исследования, методическому уровню диссертация Дудинской Е.Н. соответствует всем 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.), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.31. Геронтология и гериатрия, 3.1.19. Эндокринология.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на межкафедральном заседании кафедры гериатрии и возрастной эндокринологии и кафедры эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 18 от 21 февраля 2022 г.).

Заведующий кафедрой гериатрии и возрастной эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, доцент «22» февраля 2022 г.



**Булгакова  
Светлана Викторовна**

Заведующий кафедрой эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор «22» февраля 2022 г.



**Вербовой  
Андрей Феликсович**

Подпись доктора медицинских наук Булгаковой С.В. и профессора Вербового А.Ф. «удостоверяю»

Ученый секретарь  
ФГБОУ ВО СамГМУ  
Минздрава России  
д.м.н., доцент

Верно: Ученый секретарь федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)  
Доктор медицинских наук профессор



**Ольга Вячеславовна Борисова**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89  
Тел.: +7 (846) 332-16-34, e-mail: info@samsmu.ru