

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Арабидзе Григория Гурамовича на диссертацию Алихановой Нурвиат Арсланалиевны «Изучение ассоциаций состояния сосудистой стенки с костной массой в зависимости от длины теломер и активности теломеразы у женщин в постменопаузальном периоде», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

Актуальность темы

Болезни системы кровообращения и остеопороз относятся к хроническим неинфекционным заболеваниям с высокой степенью риска преждевременной смерти. Особенно возрастает частота этих заболеваний у женщин в постменопаузальном периоде. Хронологически увеличение частоты остеопоротических переломов совпадает с повышением риска осложнений атеросклероза, что закономерно приводит к мысли о возможных общих механизмах этих заболеваний. Среди патогенетических факторов, участвующих в развитии атеросклероза и остеопороза, рассматривают дефицит половых гормонов, активизацию факторов воспаления, нарушение липидного обмена и др. В настоящее время существует предположение, что эти заболевания являются проявлением общего дегенеративного процесса в организме, поэтому уделяется большое внимание изучению их взаимосвязи и поиску общих маркеров.

За последние годы было проведено достаточно исследований, показывающих связь биомаркеров клеточного старения с возраст-ассоциированными заболеваниями. Но работ по изучению взаимосвязи длины теломер и активности теломеразы с состоянием сосудистой стенки и минеральной плотностью кости (МПК) в настоящее время немного.

В связи с чем, представляется актуальным поиск новых маркеров и факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, с помощью которых можно было бы на ранних этапах выявить группы

высокого риска обоих заболеваний с целью своевременной их профилактики и коррекции терапии.

Новизна исследования

Автором впервые в России изучена взаимосвязь параметров эластичности сосудистой стенки, признаков субклинического атеросклероза и костной массы в зависимости от биомаркеров клеточного старения у женщин в постменопаузальном периоде. Продемонстрировано, что показатели сосудистой жесткости, повышены уже в ранней постменопаузе и ассоциируются с низкой костной массой и короткими теломерами. Впервые показан вклад длины теломер и активности теломеразы в развитии атеросклероза и снижение костной массы. Длина теломер выступает ранним маркером развития атеросклероза, но не является таковым для остеопороза. Впервые показана связь длины теломер с суммарным кардиоваскулярным риском и 10-летней вероятностью остеопоротических переломов. Наличие коротких теломер предполагает увеличение сердечно-сосудистого риска и абсолютного риска остеопоротических переломов.

Практическая значимость

Результаты работы показали, что необходимо проводить кардиологическое обследование женщин сразу после наступления менопаузы, и лиц с признаками субклинического атеросклероза, особенно при повышении толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и индекса аугментации (ИА), направлять на рентгеновскую денситометрию для диагностики остеопороза с целью выбора оптимального подхода к профилактике осложнений атеросклероза и остеопороза. Автором вполне обосновано предлагается у женщин после 40 лет помимо оценки сердечно-сосудистого риска оценивать 10-летнюю вероятность основных остеопоротических переломов в связи с высокой частотой субклинических признаков этих заболеваний уже в ранней постменопаузе.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом набранного материала, включающего результаты обследования 107 женщин, грамотно разработанного протокола исследования, в том числе определение критериев включения и исключения на этапе скрининга. В исследовании были использованы адекватные лабораторные (определение длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени) и инструментальные (аппланационная тонометрия, ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий, рентгеновская денситометрия) методы исследования.

В работе применялись стандартные методы статистического анализа на основе статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Были применены сравнительный анализ с использованием t-критерия Стьюдента и корреляционный анализ, однофакторный и многомерный регрессионный анализ.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертация написана по традиционному плану и состоит из введения, четырех глав: обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, выводов, практических рекомендаций. Диссертационная работа изложена на 138 страницах компьютерной верстки, содержит 30 таблиц и 23 рисунка, подробно представляющие фактический материал. Список литературы состоит из 203 источников, из них 12 на русском и 191 на иностранных языках.

Во введении диссертации автором достаточно обоснована актуальность темы, четко сформулирована цель и задачи исследования.

Обзор литературы изложен доступным литературным языком. Отобранный соискателем материал свидетельствует о глубоком анализе и осмысленном подходе автора к своей работе. В главе подробно описаны современные аспекты исследуемого вопроса. Интересны литературные данные представленные автором по общим патогенетическим механизмам развития атеросклероза и остеопороза и по сходству свойств сосудистой и костной ткани.

В главе «Материалы и методы исследования» грамотно сформулированы критерии включения и исключения, дизайн исследования, проводимое клиническое, инструментальное и лабораторное обследование, применяемые методы статистической обработки полученных данных.

Результаты исследования включает клиническую характеристику участников исследования, анализ данных основных инструментальных и лабораторных методов исследования. Глава иллюстрирована таблицами и рисунками, облегчающими восприятие материала. Подробно изучены параметры сосудистой жесткости и субклинического атеросклероза у женщин с разной длительностью постменопаузы и МПК. В работе установлено, что наиболее значимыми детерминантами утолщения КИМ по данным логистического регрессионного анализа можно считать длительность менопаузы (>10лет), наличие сниженной костной массы (остепении или остеопороза) и «самые короткие» теломеры (<9,50 усл. ед).

Интересным является и тот факт, что у пациенток с «самой низкой» активностью теломеразы, по сравнению с «самой высокой» чаще встречались атеросклеротические бляшки (в 98,8% и 72,7% соответственно, $p < 0,05$).

В главе обсуждения результатов, автор подверг тщательному анализу полученные данные и провел сравнение с результатами работ, представленных в мировой литературе. Подробное обсуждение выявленных закономерностей, а также поиск причин их отсутствия с

предоставлением собственных гипотез свидетельствует о сложившихся навыках научного анализа и свободном владении материалом. Например, автором предполагается, учитывая, что толщина КИМ и ИА выступали независимыми маркерами потери костной массы, то повышение этих показателей может наталкивать на мысль о высоком риске переломов и являться стимулом для обследования пациента.

Возникает вопрос к автору. Можете ли Вы на основании полученных результатов расценивать толщину КИМ, ИА и короткие теломеры как дополнительные клинические факторы риска снижения костной массы и переломов? И можно ли, добавив эти факторы к модели FRAX[®], разработать алгоритм обследования женщин с длительностью постменопаузы более 5 лет, для более точного расчета 10-летней вероятности переломов.

Диссертация Алихановой Нурвият Арсланалиевны написана грамотным литературным языком, хорошо иллюстрирована и представляет собой законченную работу.

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 4 в рецензируемых изданиях, включенных в утвержденный ВАК «Перечень периодических изданий». Автореферат и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Диссертация Алихановой Нурвият Арсланалиевны на тему: «Изучение ассоциаций состояния сосудистой стенки с костной массой в зависимости от длины теломер и активности теломеразы у женщин в постменопаузальном периоде», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом уровне, в котором содержится решение актуальной научной задачи по определению ранних

общих маркеров атеросклероза и остеопороза с целью улучшения подходов к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и риска переломов, что имеет научное и практическое значение в кардиологии.

Таким образом, диссертационная работа Алихановой Нурвиат Арсланалиевны полностью соответствует требованиям, предъявляемым пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 , в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016г №335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

Официальный оппонент,

профессор кафедры госпитальной терапии №2
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук

Г.Г. Арабидзе

Подпись д.м.н., профессора Г.Г. Арабидзе заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Ю.А. Васюк

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
телефон: 8 (495) 609-67-00; e.mail: msmsu@msmsu.ru

« 20 » август 2017 г.

В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

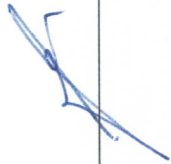
(Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Алихановой Нурвият Арсланалиевны на тему: «Изучение ассоциаций состояния сосудистой стенки с костной массой в зависимости от длины теломер и активности теломеразы у женщин в постменопаузальном периоде» по специальности 14.01.05 – Кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество, дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента	Занимаемая должность в организации	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях
Арабидзе Григорий Гурамович, 1962 г.р., Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.00.06 – Кардиология, медицинские науки, доцент	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медицинский стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1 Тел.: 8-499-192-97-75 E-mail:arabidze@mail.ru	Профессор кафедры госпитальной терапии №2	<ol style="list-style-type: none"> Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике //Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – №1 (10). – С. 4-19. Арабидзе Г.Г., Шапченко А.В. Динамика показателей периферического кровотока как прогностический критерий у больных с острым инфарктом миокарда //Терапевт.– 2012. –№11. – С. 37-50. Арабидзе Г.Г., Полякова О.В., Ефрешкин И.В. Опыт применения препарата эбрантил на госпитальном этапе у больных с гипертоническим кризом //Терапевт. – 2015. –№8. – С. 42-48. Арабидзе Г.Г., Жукова А.В., Полякова О.В. Роль комбинированного определения тропонинов и колептина в диагностике и прогнозе при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST //Атеросклероз и

				<p>дислипидемии. – 2017. – №2. – С. 25-37.</p> <p>5. Арабидзе Г.Г., Григорьев Ю.Г., Дейкина О.Н., Полякова О.В. Особенности поражения сердечно-сосудистой системы у больных туберкулезом легких пожилого и старческого возраста //Терапевт. – 2015. – №4. – С. 46-49.</p>
--	--	--	--	---



Подпись официального оппонента: _____

Арабидзе Григорий Гурамович

«31» августа 2017г.

Подпись Арабидзе Г.Г. заверяю:
 Ученый секретарь ФГБОУ ВО «МГМСУ»
 им. А.И. Евдокимова Минздрава России
 д.м.н., профессор

Васюк Ю.А.

