

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессор Гиляревского Сергея Руджеровича на диссертацию Пыхтиной Валентины Сергеевны на тему: «Связь функции почек с состоянием артериальной стенки, длиной теломер, активностью теломеразы, маркерами воспаления и окислительного стресса у лиц без хронической болезни почек и клинических проявлений атеросклероза», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (кардиология).

Актуальность исследования

Изучение процессов старения приобретает все большую актуальность в виду увеличения численности пожилого населения и роста заболеваемости возраст-ассоциированными заболеваниями, в числе которых сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и хроническая болезнь почек (ХБП). Возрастные изменения, происходящие в сосудах и почках, которые предрасполагают к развитию заболеваний, развиваются с разной скоростью. Новые представления о патогенезе возраст-ассоциированных изменений, которые основаны на теории об укорочении теломер, усилении хронического воспаления (ХВ) и окислительного стресса (ОС) с возрастом, обосновывают изучение связи маркеров репликативного клеточного старения, ХВ и ОС с показателями функции почек у лиц разного возраста. Кроме того, единичные исследования, посвященные изучению вклада факторов риска (ФР) в развитие ССЗ, указывают на их разную степень влияния в разном возрасте. В диссертационной работе Пыхтиной В.С. проведена оценка связи показателей функции почек с состоянием сосудистой стенки в группах разного возраста.

Длину теломер в настоящее время рассматривают в качестве биологического маркера репликативного клеточного старения. Укорочение длины теломер связано с повышенным риском ССЗ и ХБП. Современные исследования подчеркивают необходимость поиска новых мишеней медикаментозного и немедикаментозного

воздействия для увеличения активности теломеразы, фермента, поддерживающего длину теломер. Единичные экспериментальные работы указывают на положительное влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на активность теломеразы, однако количество таких клинических работ ограничено.

Важность освещенных вопросов как для науки, так и для практического здравоохранения определила цель настоящего исследования.

Научная новизна и значимость полученных результатов для науки и практики

Научная новизна исследования заключается в изучении связи показателей функции почек с параметрами субклинических изменений сосудистой стенки в разных возрастных группах. Отмечено, что в группе младшего возраста параметры сосудистой стенки связаны только с традиционными ФР, в то время как в группе старшего возраста обнаруживается прямая связь уровней мочевины и альбуминурии с утолщением комплекса интима-медиа. Впервые проведенное исследование связи показателей функции почек с биологическими маркерами клеточного старения (длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы) установило связь длины теломер лейкоцитов с уровнем альбуминурии в разных возрастных группах. Наличие коротких теломер предполагает увеличение риска обнаружения альбуминурии ≥ 10 мг/сут. независимо от традиционных ФР ССЗ в группе старшего возраста. В этой же группе уровень альбуминурии положительно связан с маркером ХВ – фибриногеном.

Впервые проведенное отечественное исследование влияния терапии периндоприлом на активность теломеразы, показатели ХВ и ОС у лиц с впервые установленной артериальной гипертензией не выявило достоверной динамики изучаемых показателей через 12 мес. При наличии положительного эффекта терапии на состояние артериальной стенки (снижение жесткости артериальной стенки и уменьшения толщины комплекса интима-медиа).

Полученные результаты имеют научно-практическое значение, т.к. они расширяют представление о вкладе маркеров репликативного клеточного старения,

ХВ и ОС в вариабельность показателей функции почек у лиц разного возраста. Дают основание использовать длину теломер и уровень фибриногена для выделения группы лиц с риском раннего повреждения почек, нуждающихся в проведении более агрессивных превентивных мероприятий, направленных на первичную профилактику ХБП. Оценка уровней альбуминурии и мочевины у лиц старшего возраста поможет своевременной диагностике ранних изменений в сосудистой стенке у лиц старшего возраста (мужчины > 45 лет, женщины > 55 лет). Полученные данные показывают необходимость проведения проспективных исследований для подтверждения влияния длины теломер на состояние почек, а также исследований по изучению влияния терапии периндоприлом на активность теломеразы.

Научная обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В работе обследовано достаточное количество людей (n=253). План исследования содержит четкие этапы: этап скрининга с оценкой критериев включения/исключения, этап проведения основных методов исследования, удовлетворяющих поставленной цели и задачам исследования, а также проспективный этап исследования по изучению влияния терапии периндоприлом на активность теломеразы и маркеры ХВ и ОС у пациентов с впервые установленной артериальной гипертонией.

Для обработки данных применялись современные методы статистического анализа на основе статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Применены сравнительный анализ с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционный анализ. Для определения независимости связей от традиционных ФР ССЗ проводился множественный регрессионный анализ. Для оценки роли изучаемых показателей в развитие возрастных изменений в сосудистой стенке или функции почек использовался логистический регрессионный анализ. В связи с чем, полученные результаты и вытекающие из них выводы и рекомендации являются достоверными и обоснованными.

Характеристика диссертационной работы по главам

Диссертация Пыхтиной В.С. изложена на 123 страницах текста, иллюстрирована 21 таблицей. Работа состоит из традиционных разделов: введение, 4 основные главы (обзор, материал и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов), а также выводы, практические рекомендации, список сокращений и библиографический список, включающий в себя 307 источников, из них: 297 – иностранных, 10 – отечественных авторов.

В главе 1 «Обзор литературы» представлены современные данные о значимости изучения возрастных изменений сосудистой стенки и почек. Описаны показатели, характеризующие состояние сосудистой стенки и почек и их связь с ССЗ. Уделено особое внимание уровню мочевины, не только как к маркеру функции почек, но и важному показателю, связанному с метаболическими нарушениями. Изложены предпосылки для изучения связи показателей функции почек с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы, ХВ и ОС. Представлены результаты исследований по данной тематике за последние 10 лет, в том числе о роли репликативного клеточного старения в развитии ХБП, а также об ускорении возраст-ассоциированных изменениях в почках на фоне ХВ и ОС. Освещен важный вопрос возможности медикаментозного замедления репликативного клеточного старения, повышая активность теломеразы.

При описании материала и методов подробно указаны этапы исследования, которые включали: этап скрининга с оценкой критериев включения и исключения, этап одномоментного исследования по изучению связи функции почек с состоянием артериальной стенки, биологией теломер, ХВ и ОС и этап, посвященный изучению влияния терапии периндоприлом на активность теломеразы, показатели ХВ (С-реактивный белок, фибриноген) и ОС (малоновый диальдегид) у пациентов с впервые установленной артериальной гипертензией. Помимо рутинных лабораторных методов обследования диссертант использует современные методы ПЦР диагностики в реальном времени для определения длины теломер лейкоцитов и активность теломеразы. Также в работе применены

современные неинвазивные инструментальные методы, оценивающие состояние артериальной стенки (определение скорости распространения пульсовой волны, эндотелий-зависимой вазодилатации, дуплексное сканирование сонных артерий). методы статистической обработки полученных данных.

Глава 3 посвящена полученным результатам. Дана полная клиническая характеристика участников исследования. Результаты исследования иллюстрируются хорошим табличным материалом. Несомненный научный интерес имеют результаты о связи показателей функции почек с параметрами сосудистой стенки, маркерами репликативного клеточного старения, ХВ и ОС у лиц разного возраста. Для решения поставленных задач автором выделены 2 возрастные группы, критерием деления был возраст для мужчин 45 лет, для женщин 55 лет. Соискатель демонстрирует, что только в группе старшего возраста уровни мочевины и альбуминурии положительно связаны с толщиной комплекса интима-медиа. Кроме того, представлены результаты, показывающие положительную связь уровня мочевины с индексом НОМА, показателем инсулинорезистентности, что дает основание по-новому взглянуть на мочевины.

Оригинальностью проспективной части исследования является то, что впервые в рандомизированном исследовании изучается влияние терапии периндоприлом, который известен своим плеiotропным и нефропротективным эффектами, на активность теломеразы у пациентов с впервые выявленной артериальной гипертонией. Гипотезу об увеличении активности теломеразы на фоне терапии периндоприлом подтвердить не удалось, однако это не снижает интерес к дальнейшему изучению этого вопроса на более крупных группах пациентов.

В главе 4 «Обсуждение» критически анализируются результаты проведенного исследования, сравниваются с данными отечественных и зарубежных авторов, особое внимание уделено обсуждению особенностей изучаемых связей в разных возрастных группах, роли репликативного клеточного старения в развитии возраст-ассоциированных заболеваний, описываются

вероятные механизмы, объясняющие полученные связи, как в молодом, так и пожилом возрастах. Автором предложена интерпретация полученных результатов, выдвинуты интересные научные гипотезы.

В диссертации имеется 5 выводов, которые соответствуют поставленным цели и задачам исследования, а также следуют из полученных результатов. Практические рекомендации логично завершают результаты диссертации.

По материалам диссертации Пыхтиной В.С. опубликованы 12 научных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях, включая 8 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации статей по диссертационным работам, из них 7 статей в журналах, входящих в международные базы цитирования.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и четко отражает ее смысл, основные результаты и выводы.

Замечаний, способных повлиять на положительную оценку работы, нет.

Заключение

Диссертационная работа Пыхтиной Валентины Сергеевны «Связь функции почек с состоянием артериальной стенки, длиной теломер, активностью теломеразы, маркерами воспаления и окислительного стресса у лиц без хронической болезни почек и клинических проявлений атеросклероза», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (кардиология), является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, содержащей новое решение важной научно-практической задачи медицины по определению показателей, позволяющих выделить группу лиц с повышенным риском развития ССЗ и ХБП, что значимо для разработки индивидуализированного подхода к их первичной профилактике.

Диссертационная работа Пыхтиной Валентины Сергеевны отвечает всем критериям, в том числе п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г. (с

изменениями в редакции постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016г., №650 от 29.05.2017г., №1024 от 28.08.2017г.) предъявляемых 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 клинической фармакологии и терапии
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, д.м.н., профессор

Гиляревский Сергей Руджерович

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Телефон: +7 (495) 945-70-90. Электронная почта: sgilarevsky@rambler.ru

Подпись официального оппонента, д.м.н. Гиляревского С.Р. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ДПО «РМАПО»
Минздрава России, профессор



Савченко Л.М.

« 06 » марта 2019 г.

В диссертационный совет Д 208.016.01
 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактики и реабилитации
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 (Петроверигский пер., д.10, стр.3, г. Москва, 101990)

СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте по кандидатской диссертации Пыхтиной Валентины Сергеевны на тему: «Связь функции почек с состоянием артериальной стенки, длиной теломер, активностью теломеразы, маркерами воспаления и окислительного стресса у лиц без хронической болезни почек и клинических проявлений атеросклероза» по специальности 14.01.05 – кардиология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Гиляревский Сергей Руджерович, 05.02.1961, Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология мед.науки, профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.	Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации	1. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Бенделиани Н.Г. Не до конца осознанные возможности профилактики атеросклероза // Медицинский совет. 2018; № 5: С. 26-32. 2. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Захарова Г.Ю., Синицина И.И. Перспективы и реальность максимального снижения риска развития осложненной сердечно-сосудистых заболеваний у больных с артериальной гипертонией // Кардиология. 2017; Т. 57; № 6: С. 64-68

			<p>3. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Подходы к выбору антигипертензивного препарата при использовании более низких целевых уровней артериального давления // Российский кардиологический журнал. 2017; Т. 22; № 12: С. 90-96.</p> <p>4. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Захарова Г.Ю., Синицина И.И. «Новейшая история» лекарственной терапии больных артериальной гипертонией: только ли антигипертензивная терапия? // Consilium Medicum. 2016; Т. 18; № 5: С. 36-42.</p> <p>5. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В. Практический подход к выбору оптимальной антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных данных пациента и новой доказательной информации // Эффективная фармакотерапия. 2016; № 10: С. 22-27.</p>
--	--	--	--

Официальный оппонент
д.м.н., профессор

Подпись официального оппонента д.м.н., профессора Гиляревского С.Р. заверяю:

Ученый секретарь совета
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Профессор



Гиляревский Сергей Руджерович

Савченко Людмила Михайловна

« 20 » декабря 2018г.