

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Московский государственный
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Вольская Елена Алексеевна



« 13 » марта 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология»

Актуальность темы выполненной работы

Профилактическое направление в медицине по снижению заболеваемости и смертности в настоящее время является приоритетным и в наибольшей степени соответствует парадигме современного здравоохранения. Учитывая, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущими в общей структуре заболеваемости и смертности населения, в Национальном проекте

«Здравоохранение» 2018 года делается акцент на их раннюю доклиническую диагностику. При этом предполагается использование стратегий по выявлению лиц высокого риска ССЗ для проведения активных профилактических мероприятий. Однако, используемые шкалы по оценке суммарного риска ССЗ, несмотря на их удобство, имеют недостатки. Независимыми прогностическими факторами ССЗ являются параметры, характеризующие субклинические изменения артериальной стенки, которые могут являться суррогатными мишенями в процессе лечения ССЗ. Субстратом развития ССЗ являются возрастные изменения сосудистой стенки. В этой связи представляется актуальным изучение взаимосвязи показателей функции почек и субклинических изменений сосудистой стенки, которые лежат в основе развития ССЗ.

В свою очередь, снижение функции почек имеет разные темпы среди людей одного возраста. В настоящее время обсуждаемыми причинами данной вариабельности являются репликативный потенциал клеток почек, выраженность хронического воспаления (ХВ), окислительного стресса (ОС). В диссертации Пыхтиной В.С. решен чрезвычайно актуальный, малоизученный вопрос о наличии связи клинико-функциональных и лабораторных показателей почек с длиной теломер лейкоцитов (ДТЛ) и активностью теломеразы (АТЛ), являющихся наиболее доступными маркерами репликативной активности клеток, а также с маркерами ХВ и ОС у практически здоровых лиц.

Потенциальной и перспективной мишенью медикаментозного и немедикаментозного воздействия можно рассматривать АТЛ, активация которой может замедлить репликативное клеточное старение. В настоящее время опубликованы результаты лишь единичных клинических исследований, указывающие на возможность увеличить АТЛ с помощью физических нагрузок и статинов. Кроме того, несомненную актуальность имеет изучение влияния терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), в частности периндоприломом, на АТЛ.

Определение связи между состоянием сосудистой стенки и функции почек, а также поиск новых предикторов ухудшения функции почек у относительно здоровых лиц разного возраста даст возможность оценивать и прогнозировать риски ССЗ и хронической болезни почек (ХБП) на доклиническом этапе их развития и персонифицировано подходить к выбору профилактических стратегий, что делает диссертационную работу Пыхтиной В.С. актуальной, а ее результаты – новыми с научной и практической точек зрения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация Пыхтиной В.С. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» 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 01.02.2012г.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые проведена оценка связи показателей функции почек с состоянием артериальной стенки лиц без ХБП и ССЗ в разных возрастных группах. Показана положительная связь уровней мочевины и альбуминурии с субклиническими изменениями артериальной стенки, в частности, с толщиной комплекса интима медиа (ТКИМ) у лиц старшей возрастной группы. Впервые получены данные о связи уровня мочевины с показателем инсулинорезистентности – индексом НОМА, которые указывают на то, что уровень мочевины отражает не только функциональное состояние почек, но ассоциируется с метаболическими нарушениями. Впервые исследована взаимосвязь биологии теломер (ДТЛ и АТЛ) с показателями функции почек у

относительно здоровых лиц, в результате показано увеличение вероятности обнаружения альбуминурии ≥ 10 мг/сут. при наличии «коротких» теломер, особенно у лиц старшего возраста. В старшей возрастной группе выявлены более высокие цифры фибриногена, маркера ХВ, и его положительная связь с уровнем альбуминурии. Представленная работа является первым отечественным исследованием по длительному (в течение 12 мес.) изучению влияния терапии периндоприлом на АТЛ, хотя гипотезу об усилении АТЛ на фоне терапии периндоприлом подтвердить не удалось.

Значимость полученных автором диссертации результатов для развития медицинской науки и практики

Диссертация Пыхтиной В.С. представляет несомненную научно-практическую ценность. Результаты этого исследования расширяют представления о связи функции почек с состоянием сосудистой стенки, ХВ, ОС, ДТЛ, АТЛ в разных возрастных группах. Для разработки стратегий первичной профилактики ССЗ у лиц старшего возраста без ХБП и кардиоваскулярных заболеваний подчеркивается необходимость мониторинга уровней мочевины и альбуминурии, тесно связанных с состоянием артериальной стенки. Оценка ДТЛ и маркеров ХВ у лиц без клинических проявлений ССЗ позволит выделить группу риска ХБП, требующую более активного обследования и проведения профилактических мероприятий. В работе показана необходимость дальнейших проспективных наблюдений с целью изучения влияния терапии иАПФ на АТЛ, ХВ и ОС.

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

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций и достоверность результатов диссертационной работы Пыхтиной В.С. не вызывают сомнений и подтверждаются достаточным числом обследованных пациентов (253 чел.), тщательно спланированным скринингом участников исследования, включая точно разработанные критерии

включения/исключения, лабораторные и инструментальные методы исследования. В работе применены адекватные методы обследования. Методы определения длины теломер в лейкоцитах и АТЛ, используемые в работе, широко распространены и имеют высокую воспроизводимость.

Проведенный статистический анализ данных соответствует поставленным задачам, использованные методы (сравнительный и корреляционный анализ, многомерный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ) вполне обоснованы. Полученные выводы и практические рекомендации концептуальны, полностью основаны на результатах обследования и соответствуют поставленным целями и задачам исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выводы и практические рекомендации, полученные при выполнении диссертационного исследования Пыхтиной В.С., могут быть использованы в клинической практике для выделения групп лиц, требующих проведения более ранних и активных профилактических мероприятий в отношении ССЗ и ХБП. В перспективе, результаты работы могут быть применены для проведения проспективных исследований, направленных на изучение влияния ДТЛ на развитие возраст-ассоциированных заболеваний, а также возможности повышения АТЛ. Результаты работы внедрены в клиническую работу отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Структура и содержание работы

Диссертация Пыхтиной В.С. написана в традиционном стиле, хорошим литературным языком, изложена на 123 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка

литературы, который включает 307 литературных источников. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей.

Во введении автором обоснована актуальность выбранной темы, четко сформулированы цель и задачи работы, описана научная новизна полученных результатов и их теоретическое и практическое значение, указаны положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы раскрыто современное состояние изучаемого вопроса. Особое внимание уделено описанию возрастных изменений в сосудистой стенке и почках и основным механизмам, лежащим в основе данных изменений, а также тем факторам, которые способны ускорить их развитие. Проведен анализ публикаций последних лет по вопросам роли ДТЛ и АТЛ в развитии возраст-ассоциированных заболеваний, в частности ХБП. Изложены предпосылки, позволяющие рассматривать АТЛ в качестве потенциальной терапевтической мишени для замедления репликативного клеточного старения.

В главе «Материал и методы» подробно указаны этапы исследования: этап скрининга, 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 АТЛ, ХВ, ОС у пациентов с артериальной гипертонией. Представлено описание основных методов исследования, оценивающих состояние артериальной стенки (определение скорости распространения пульсовой волны, эндотелий-зависимой вазодилатации, дуплексное сканирование сонных артерий), лабораторные методы, использованные для оценки функции почек, ХВ, ОС и для определения ДТЛ и АТЛ, а также методы статистической обработки полученных данных.

Результаты исследования изложены последовательно, согласно поставленным задачам, иллюстрированы таблицами, что облегчает восприятие материала.

В главе 4 «Обсуждение» автор сопоставляет полученные результаты с данными зарубежных работ, обосновывает выдвинутые гипотезы, а также очерчивает круг нерешенных вопросов, требующих проведения дальнейших исследований.

Выводы и практические рекомендации вытекают из полученных результатов, выстроены логично, соответствуют цели и задачам исследования.

В результате проверки диссертации с помощью программного комплекса «Эксперт.РАН» по полнотекстовой базе, включающей коллекции системы «Антиплагиат» («Коллекция Российской государственной библиотеки», «Цитирование», «Коллекция eLIBRARY.RU») и модуль поиска «Интернет (Антиплагиат)» по состоянию на 28.11.2018г. показано, что оригинальность составляет 90,82%. После исключения корректных заимствований иных заимствований обнаружено не было.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в т. ч. 8 публикаций в журналах, входящих в Перечень ВАК. В данных работах достаточно полно представлены основные результаты диссертации. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации.

Отдельные стилистические погрешности не снижают общую положительную оценку диссертации Пыхтиной В.С. Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Пыхтиной В.С. «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 на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология», является законченной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи медицины – по изучению связи функции почек с состоянием

артериальной стенки, ДТЛ, АТЛ, маркерами ХВ и ОС у лиц без ССЗ и ХБП, что имеет важное значение для кардиологии и вносит значимый вклад во внедрение персонализированного трансляционного профилактического подхода.

По своей актуальности, методическому уровню, научной и практической значимости диссертация Пыхтиной В.С. полностью соответствует всем критериям, в т. ч. п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013г. № 842 (в ред. от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, протокол № 7 от «05» марта 2019 года.

Заведующий кафедрой госпитальной терапии №1,
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
д.м.н., профессор



Васюк Юрий Александрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Тел.: +7 (495) 684-32-72; E-mail: mgmsu@mgmsu.ru
Сайт: <http://www.mgmsu.ru/>

« 18 » марта 2019г.

В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

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.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации – ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России
Фамилия Имя Отчество, Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Янушевич Олег Олегович Ректор ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России Член-корреспондент РАН доктор медицинских наук, профессор 14.00.21 – стоматология 14.00.16 – патологическая физиология
Фамилия Имя Отчество лица, утверждающего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученое звание, должность	Вольская Елена Алексеевна Проректор по научной работе ФГБОУ ВО МГМСУ им. Евдокимова Минздрава России, Кандидат исторических наук 05.25.04 - книговедение
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника подразделения, составившего отзыв ведущей организации	Васюк Юрий Александрович заведующий госпитальной терапии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. Евдокимова Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор 14.01.05 - кардиология
Список основных публикаций работников подразделения ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Остроумова О.Д., Смолярчук Е.А., Зыкова А.А., Пиксина Г.Ф. Возможности периндоприла в лечении артериальной гипертонии в различных клинических ситуациях // Лечебное дело. 2018. № 1. С. 46-59. 2. Юн В.Л., Гороховская Г.Н., Азизова О.А., Пирязев А.П., Бекман Э.М. Современный взгляд на патогенетическую роль окислительного стресса в развитии сосудистых заболеваний // Справочник врача общей практики. 2015. № 3. С. 18-24. 3. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Лопухина М.В. Сосудистая жесткость у больных артериальной гипертензией: возможности антигипертензивной терапии // Системные гипертензии. 2016. Т. 13. № 2. С. 17-23. 4. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченев И.И., Гусева Т.Ф., Бондарец О.В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2015. Т. 12. № 2. С. 43-48. 5. Шупенина Е.Ю., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В.,

Надина Е.В., Хучинаева А.М. Сравнительная оценка влияния основных классов антигипертензивных препаратов на жесткость аорты у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 2. С. 76-79.

6. Шупенина Е.Ю., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Надина Е.В. Жесткость аорты и возможности ее медикаментозной коррекции у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2014. Т. 2. № 3. С. 26-32.

7. Майчук Е.Ю., Воеводина И.В., Передерко А.В., Макарова И.А. Оценка факторов, влияющих на сосудистую ригидность. У пациентов с артериальной гипертензией и повышенным показателем скорости пульсовой волны в процессе шестимесячной антигипертензивной терапии // Проблемы женского здоровья. 2016. Т. 11. № 2. С. 13-21.

8. Мартынов А.И., Урлаева И.В., Акатова Е.В., Николин О.П. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл в лечении пациентов с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2014. Т. 11. № 3. С. 74-80.

9. Вёрткин А.Л., Чижова Е.В. Нефропротективный эффект комбинации периндоприла с индапамидом у пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском // Амбулаторный прием. 2017. Т. 3. № 1 (7). С. 29-34.

10. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Раннее выявление хронической болезни почек: маркер преимственности в лечении пациентов, влияние на выживаемость и кардиоваскулярную летальность больных на диализе // Российский медицинский журнал. 2014. № 1. С. 12-17.

Адрес ведущей организации

Индекс	127473
Объект	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
город	Москва
Улица	Делегатская
Дом	20, стр.1
Телефон	8(495) 684-32-72
e-mail	mgmsu@mgmsu.ru
Web-сайт	http://www.mgmsu.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель Пыхтина В.С. и ее научный руководитель (д.м.н., проф. Ткачева О.Н.) не являются ее сотрудниками ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, и не имеют научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками (п. 24. Постановления №842 «О порядке присуждения ученых степеней»).

Проректор по научной работе

ФГБОУ ВО МГМСУ им.А.И. Евдокимова Минздрава России

Кандидат исторических наук



Вольская Елена Алексеевна

Дата « 24 » декабря 2018