

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Агеева Фаиль Таиповича на диссертацию Плоховой Екатерины Владимировны «Изучение структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у лиц разного возраста в зависимости от длины теломер лейкоцитов», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология»

Актуальность исследования

Диссертация Плоховой Е.В. посвящена изучению возрастных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ), оценке связи структурно-функциональных параметров ЛЖ с длиной теломер лейкоцитов – маркером клеточного старения. Известно, что возраст является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако хронологический возраст не всегда равен биологическому и поэтому не отражает истинно связанный с ним риск ССЗ. В настоящее время нет четких критериев, позволяющих оценивать биологический возраст человека, а также возрастные изменения миокарда ЛЖ. В связи с чем, представляется актуальным изучение параметров структуры и функции миокарда ЛЖ у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.

Решению данной проблемы может способствовать использование доступного метода эхокардиографии, примененной в данной работе. Кроме того, возраст-ассоциированные изменения миокарда были изучены в диссертации с помощью новой ультразвуковой технологии оценки деформации миокарда – методики отслеживания пятнистых структур, что повышает ценность исследования.

В диссертации были затронуты вопросы о возможных механизмах возрастных изменений миокарда ЛЖ. Была высказана гипотеза, что длина теломер, признанная маркером биологического возраста, может претендовать на роль раннего маркера диастолической дисфункции ЛЖ у лиц без клинических проявлений ССЗ. Изучение связи длины теломер лейкоцитов с параметрами структуры и функции миокарда ЛЖ, а также их роли в развитии

возраст-ассоциированных изменений миокарда позволит оценить длину теломер в качестве генетического маркера старения миокарда и использовать ее в модернизации подходов к первичной профилактике ССЗ.

Таким образом, учитывая рост популяции пожилых людей в настоящее время и высокую распространённость ССЗ среди них, данное исследование представляется актуальным в решении важных задач современной кардиологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

В работе было обследовано достаточное количество людей (303 человека). Дизайн исследования, этапы скрининга участников и критерии исключения хорошо спланированы. Проведенные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования адекватны и соответствуют поставленным задачам.

В работе применялись современные методы статистического анализа на основе статистической системы SAS 9.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Были применены сравнительный анализ с использованием t-критерия Стьюдента, корреляционный анализ, множественный регрессионный анализ. Для оценки роли длины теломер лейкоцитов в развитии возрастных изменений миокарда ЛЖ был использован логистический регрессионный анализ. В связи с чем, полученные результаты, а также выводы и рекомендации являются вполне обоснованными и достоверными.

Работа имеет несомненную научную новизну. Впервые в России изучена связь длины теломер лейкоцитов с параметрами структуры и функции миокарда ЛЖ. Показан вклад длины теломер в развитие диастолической дисфункции ЛЖ у лиц без клинических проявлений ССЗ. Впервые были оценены возможности ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур в диагностике возрастных изменений миокарда ЛЖ. Изучена связь показателей деформации миокарда с длиной теломер лейкоцитов. Впервые исследована взаимосвязь маркера дисфункции миокарда ЛЖ – N-концевого

предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с длиной теломер лейкоцитов.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В результате проведенной работы были оценены эхокардиографические параметры структуры и функции миокарда ЛЖ, уровень NT-proBNP в качестве маркеров изменений миокарда, обусловленных биологическим возрастом. Предложены новые признаки возраст-ассоциированных изменений сократительной функции миокарда ЛЖ, выявленные с помощью ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур.

Исследование позволило также выявить связь длины теломер лейкоцитов с параметрами диастолической функции ЛЖ и скручиванием миокарда по данным ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур. Наличие коротких теломер предполагает увеличение риска развития диастолической дисфункции и нарушения скручивания миокарда ЛЖ у лиц без клинических проявлений ССЗ независимо от наличия факторов сердечно-сосудистого риска.

Такие результаты позволяют рассматривать длину теломер лейкоцитов как потенциального раннего маркера возрастных изменений миокарда ЛЖ и диктуют необходимость дальнейшего изучения его роли в развитии возраст-ассоциированных ССЗ, а также использование длины теломер в модификации мер их первичной профилактики.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация Плоховой Е.В. изложена на 144 страницах компьютерной верстки, содержит 24 таблицы и 14 рисунков. Работа состоит из 4 глав (обзора литературы, материала и методов исследования, результатов исследования, обсуждения полученных результатов), имеется также введение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и одно приложение. Список литературы включает 232 источника, из них 18 отечественных публикаций и 214 иностранных.

Название работы точно отражает суть диссертации. Цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость сформулированы

четко, соответствуют содержанию работы, достаточно обоснована актуальность выбранной темы.

В обзоре литературы доступно изложены современные представления о процессе старения, его механизмах, а также о возрастных изменениях миокарда ЛЖ. Описаны методы определения возрастных изменений ЛЖ, в том числе применение новой ультразвуковой методики оценки деформации миокарда ЛЖ, приведены результаты недавних исследований. Подробно обсуждена роль клеточного старения, в том числе его маркера – длины теломер лейкоцитов, в развитии возрастных изменений миокарда ЛЖ. Представлены данные о влиянии факторов сердечно-сосудистого риска на клеточное старение и возрастные изменения структуры и функции ЛЖ.

При описании материалов и методов исследования подробно изложен дизайн исследования, этапы проведения скрининга участников, критерии исключения. Основные методы исследования, такие как определение уровня NT-proBNP, длины теломер лейкоцитов, трансторакальная эхокардиография и ультразвуковая методика отслеживания пятнистых структур представлены достаточно подробно. Использованные в диссертации методы обоснованы, и соответствуют поставленным задачам.

Результаты исследования включают клиническую характеристику участников исследования, данные основных методов и иллюстрированы диаграммами и таблицами. Описана связь структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ, уровня NT-proBNP с возрастом. Сравнительный анализ проводился в двух возрастных группах, критерием был возраст >45 лет у мужчин и >55 лет у женщин. Такое деление представляется целесообразным, так как именно такой возраст считается фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены также данные ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур в разных возрастных группах, показана связь изучаемых параметров с возрастом у лиц без явных ССЗ.

Подробно изучена взаимосвязь параметров структуры и функции миокарда ЛЖ, показателей деформации миокарда, уровня NT-proBNP с длиной

теломер лейкоцитов. Показано наличие связи длины теломер с показателями диастолической функции и скручиванием ЛЖ. Статистический анализ позволил выявить независимый значимый вклад коротких теломер в наличие диастолической дисфункции ЛЖ, а также нарушение скручивания миокарда по данным ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур у лиц без явных ССЗ. В анализе были учтены факторы сердечно-сосудистого риска, что позволило исключить их опосредующее влияние. Важным результатом также явилось то, что у лиц с факторами сердечно-сосудистого риска диастолическая дисфункция ЛЖ менее выражена при наличии длинных теломер.

Обсуждение результатов исследования включает оценку полученных данных и их сравнительный анализ с результатами отечественных и зарубежных работ. Предложены гипотезы полученным результатам, даны их обоснования. Особый интерес вызывает выявленная связь длины теломер лейкоцитов с диастолической функцией миокарда ЛЖ. Автор предполагает, что длина теломер может претендовать на роль раннего маркера диастолической дисфункции ЛЖ.

В результате было сделано 6 выводов, которые соответствуют задачам исследования и следуют из полученных данных. Практические рекомендации логично завершают результаты диссертации. В работе также есть приложение с изображением кривых деформаций миокарда ЛЖ у двух участников исследования, 63 и 31 года, что наглядно подтверждает полученные выводы.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации, четко отражают суть проведенной исследовательской работы.

Принципиальных замечаний к работе не имеется.

Заключение

Диссертационная работа Плоховой Е.В., выполненная на тему «Изучение структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у лиц разного возраста в зависимости от длины теломер лейкоцитов», под научным

руководством профессора, доктора медицинских наук О.Н. Ткачевой, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, решающей важные научно-практические задачи по определению маркеров биологического возраста, возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Диссертационная работа Плоховой Е.В. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Руководитель научно-диспансерного
отдела НИИ клинической кардиологии
им. А.Л.Мясникова ФГБУ «РКНПК»
Минздрава России, д.м.н., профессор

Ф.Т. Агеев

Подпись официального оппонента, д.м.н., профессора Агеева Ф.Т.
«заверяю»

Ученый секретарь
ФГБУ «РКНПК» Минздрава
России, д.м.н.



С.Н. Наконечников

Сведения об официальном оппоненте:

Место работы: НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 121552 г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15А., Тел.: +7 (495) 414-63-41

E-mail: ageev@cardio.ru

«13» августа 2015 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 Плоховой Екатерины Владимирамовны
на тему: «Изучение структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у лиц разного возраста в
зависимости от длины теломер лейкоцитов»
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
Агеев Фаиль Тайпович, 1957 г.р., Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.00.06 – Кардиология, медицинские науки, профессор	Научно- исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский кардиологический научно- производственный	Руководитель научно- исследовательского отдела	1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка // Журнал сердечной недостаточности. – 2012. – Т.13, №5. – С. 287-309. 2. Овчинников А.Г., Свирида О.Н., Азизова А.Г., Агеев Ф.Т. Состояние баланса коллагена у пациентов с сердечной недостаточностью и нормальной фракцией выброса в зависимости от типа наполнения

	<p>Ко „Иплекс «Министерства здравоохранения Российской Федерации 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а тел.: 8-945-414-63-41 E-mail:ageev@cardio.ru</p>	<p>левого желудочка и соотношения е/е'// Журнал сердечная недостаточность. – 2011. – Т.12, №3. – С. 127-135.</p> <p>3. Агеев Ф.Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т.9, №7. – С. 97-104.</p> <p>4. Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – Т.11, №1. – С. 69-76.</p> <p>5. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) Журнал сердечная недостаточность. – 2013. – Т.14, №5 (79). – С. 297-299.</p>
--	---	---

Подпись официального оппонента:

Ученый секретарь, К.М.Н.

16 апреля 2015г.

Агеев Фаиль Таипович

Полевая Татьяна Юльевна

