ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Алехина Михаила Николаевича 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 темы диссертации

Актуальность рассматриваемой темы диссертации не вызывает сомнений. В настоящее время наблюдается неуклонный рост численности пожилых людей. По прогнозам экспертов ООН к 2030 году доля пожилых людей достигнет почти 30 %. При этом известно, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют высокую распространенность среди лиц пожилого и старческого возраста. Поэтому одной из важных задач в решении этой проблемы является изучение процессов старения и их роли в развитии ССЗ. Это позволит улучшить меры первичной профилактики ССЗ, направленные на снижение заболеваемости и инвалидности в пожилом возрасте.

Неоднократно было показано, что пожилой возраст является значимым фактором риска ССЗ. Однако истинные причины такой взаимосвязи не до конца понятны. Вопросы, касающиеся процесса старения, в том числе сердечно-сосудистой системы, в настоящее время изучены недостаточно.

Исследование, проведенное Плоховой Е.В., посвящено изучению возраст-ассоциированных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) и оценке их связи с маркером клеточного старения – длиной теломер лейкоцитов. Изучение структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ у лиц разного возраста без ССЗ, в том числе с использованием новой ультразвуковой технологии оценки деформации миокарда, представляется актуальным, поскольку известные на сегодня возрастные изменения

миокарда нередко противоречивы и не позволяют использовать их в качестве маркеров биологического возраста.

Длина теломер лейкоцитов была признана маркером биологического возраста. Кроме того, ряд исследований показал связь длины теломер с факторами сердечно-сосудистого риска, наличием ССЗ и со смертностью от сердечно-сосудистых причин. В связи с чем, изучение связи длины теломер лейкоцитов с показателями миокарда ЛЖ, а также оценка роли длины теломер в развитии возрастных изменений ЛЖ является важным этапом в поиске биологических маркеров раннего старения сердечно-сосудистой системы. Их определение позволит персонализировать подходы к первичной профилактике ССЗ, что, безусловно, является актуальным и представляет как клинический, так и научный интерес в современном здравоохранении.

Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов

Научная новизна работы заключается в изучении взаимосвязи структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ, уровня NT-proBNP с маркером клеточного старения – длиной теломер лейкоцитов. Впервые показана связь длины теломер с параметрами диастолической функции ЛЖ у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ. Возрастные изменения миокарда ЛЖ также впервые были изучены с помощью ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур. Впервые была оценена связь показателей деформации миокарда ЛЖ с длиной теломер лейкоцитов.

Результаты исследования показали, что короткие теломеры вносят независимый вклад в наличие диастолической дисфункции ЛЖ. У лиц старшего возраста с длиной теломер < 9,75 усл.ед диастолическую дисфункцию диагностировали в 92% случаев. При этом лица с длинными теломерами имели меньшее нарушение диастолической функции ЛЖ, чем лица с короткими теломерами, несмотря на наличие факторов сердечно-сосудистого риска. Было также показано, что короткие теломеры

ассоциированы с увеличением риска нарушения скручивания ЛЖ. Эти данные имеют практическое значение, так как позволяют рассматривать длину теломер лейкоцитов в качестве раннего маркера изменений миокарда, обусловленных старением и использовать ее в разработке персонализированного подхода к первичной профилактике ССЗ. Результаты исследования показывают необходимость проведения проспективных наблюдений для подтверждения влияния коротких теломер на функцию миокарда ЛЖ и развитие ССЗ. Вероятно, своевременная диагностика наличия коротких теломер позволит выделить группы лиц с высоким риском преждевременного старения и развития ССЗ.

В данной работе также оценивались эхокардиографические параметры структуры, систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ, уровень NT-proBNP в качестве маркеров биологического возраста. С помощью новой ультразвуковой технологии отслеживания пятнистых структур показаны признаки возрастных изменений миокарда у лиц без клинических проявлений ССЗ, которые, вероятно, возникают раньше, чем изменения по данным стандартной эхокардиографии, что также составляет практическую ценность работы.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений и подтверждается достаточным объемом набранного материала, включающего результаты обследования 303 человек, адекватно разработанным протоколом исследования с четким определение критериев включения и исключения на этапе скрининга. В исследовании были использованы адекватные лабораторные (определение длины теломер лейкоцитов с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени, уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – хемилюминесцентным иммуноанализом) и инструментальные (эхокардиография, ультразвуковая

методика отслеживания пятнистых структур миокарда) методы исследования. Для ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур миокарда производилась оценка воспроизводимости всех изучаемых показателей.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием современных методов статистического анализа, таких как корреляционный анализ, линейный регрессионный анализ с построением регрессионных моделей, множественный регрессионный и логистический регрессионный анализ. Обсуждение результатов исследования четко аргументировано. Достоверность научных выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Выводы и рекомендации полностью отражают содержание проведенного исследования и вытекают из полученных данных.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Плоховой Е.В. оформлена в традиционном стиле и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы.

Диссертация представлена на 144 страницах компьютерной верстки, иллюстрирована 24 таблицами и 14 рисунками, исчерпывающе представляющими фактический материал, содержит 1 приложение. Библиографический список включает 232 источника, из них 18 публикаций отечественных авторов и 214 зарубежных.

Во «Введении» автором достаточно обоснована актуальность темы, четко сформулирована цель и задачи исследования.

В главе «Обзор литературы» представлены сведения о понятиях возраста, теориях старения, освещены основные проблемы изучения вопросов старения и определения биологического возраста. Приведены данные клинических и эпидемиологических исследований об определении возрастных изменений структуры и функции миокарда ЛЖ как на органно-тканевом, так и клеточном уровне. Особое внимание в обзоре уделено

анализу результатов отечественных и зарубежных исследователей по вопросам изучения маркеров клеточного старения – длины теломер, их роли в развитии возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Представлен анализ основных публикаций последних лет по указанной тематике. Глава имеет логическую структуру и написана доступным литературным языком.

Глава «Материалы и методы исследования» имеет подробное описание дизайна исследования, в том числе проведение скрининга участников исследования, критерии включения и исключения, полно и доступно изложены основные методы исследования, как лабораторные, так и инструментальные.

В главе, посвященной результатам исследования, представлена подробная характеристика участников исследования, что является важным, учитывая дизайн исследования. Приведены значения эхокардиографических параметров структуры, систолической и диастолической функций миокарда ЛЖ, показателей деформации миокарда ЛЖ, уровня NT-proBNP у лиц без явных ССЗ в двух возрастных группах. Показана их связь с возрастом.

Важной представляется часть работы, посвященная изучению взаимосвязи структурно-функциональных параметров миокарда ЛЖ, уровня NT-proBNP с длиной теломер лейкоцитов. Для выполнения этой задачи были использованы многомерный регрессионный, а также логистический регрессионный анализ. Это позволило определить вклад коротких теломер в развитие диастолической дисфункции ЛЖ, а также нарушение скручивания миокарда по данным ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур. В то время как с параметрами структуры и систолической функции ЛЖ достоверной связи не получено, что также является важным в рамках данного исследования. Глава хорошо иллюстрирована диаграммами и таблицами, облегчающими восприятие материала.

В главе «Обсуждение результатов исследования» представлен подробный анализ полученных данных и сопоставление их с результатами

других исследований по проблемам, связанным с изучением возрастных изменений миокарда ЛЖ, а также их связи с длиной теломер лейкоцитов. Оценка полученных результатов позволило автору выдвинуть предположение о том, что длина теломер лейкоцитов может стать ранним маркером диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, независимо от наличия факторов сердечно-сосудистого риска.

Выводы и практические рекомендации диссертации сформулированы четко, соответствуют поставленным целям и задачам исследования.

В приложении представлены иллюстрации различных видов деформации миокарда ЛЖ у лиц разного возраста, полученных с помощью ультразвуковой методики отслеживания пятнистых структур.

Автореферат полостью соответствует требованиям оформления, полно и точно отражает диссертационную работу.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в т.ч. 5 публикации в журналах, входящих в Перечень ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Плоховой Е.В. на тему «Изучение структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у лиц разного возраста в зависимости от длины теломер лейкоцитов», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным с помощью современных методических подходов, в котором содержится решение актуальной задачи современной кардиологии – изучение возрастных изменений сердечно-сосудистой системы и их связи с клеточным старением с целью персонализации подходов к первичной профилактике ССЗ.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная работа Плоховой Екатерины Владимировны полностью соответствует требованиям п.9

«Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Плохова Е.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология.

Официальный оппонент,

заведующий отделением функциональной
диагностики ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой»
Управления делами Президента РФ,
профессор кафедры терапии, кардиологии и
функциональной диагностики с курсом нефрологии
ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия»
Управление делами Президента РФ
доктор медицинских наук, Михаил Николаевич Алехин

121359 г. Москва,
ул. Маршала Тимошенко, д. 15
Тел.: 8(495) 530-04-20
E-mail: amn@cch.pmc.ru

Подпись д.м.н., М.Н. Алехина заверяю: Заместитель начальника отдела кадров Л. Савицкая

«10» 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 Владимировны
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
Алехин Михаил Николаевич, 1961 г.р., Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.00.06 – Кардиология, медицинские науки	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121359 г. Москва, ул. Маршала	Заведующий отделением функциональной диагностики	1. Алехин М.Н., Сидоренко Б.А. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца // Кардиология. – 2010. – Т.50, №1. – С. 72-77. 2. Алехин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. М.: Видар – М 2012; 85 с. 3. Алехин М.Н. Ультразвуковые

		Тимошенко, д. 15
		Тел.: 8(495) 530-04-20
		E-mail: amn@cch.pmc.ru
				методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Допплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда (лекция 1) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 1. с. 105-117.
				4. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (лекция 2) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 3. с. 107-120.
				5. Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Клиническое значение показателей деформации и вращения миокарда (лекция 3) // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2012. – № 1. с. 95-114.

Подпись официального оппонента: _____ Алехин Михаил Николаевич

«14» апреля 2015г.

Подпись Алехина Михаила Николаевича заверяю Начальник отдела кадров Кузеева Т.Г.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ЦЕНТРАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА С ПОЛИКЛИНИКОЙ УПРАВЛЕНИЯ ДЕЛАМИ ПРЕЗИДЕНТА РФ» ИНН 7731082971 ОГРН 1037700020131