

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе РУДН
профессор, доктор философских наук

Кирабаев Нур Селикович

«_____ 2015 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) о научно-практической значимости диссертации Плоховой Екатерины Владимировны «Изучение структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у лиц разного возраста в зависимости от длины теломер лейкоцитов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология»

Актуальность темы исследования

Возрастные изменения являются субстратом для развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В эпицентре современных исследований находится проблема преждевременного, или ускоренного сердечно-сосудистого старения. Для определение биологического возраста используются преимущественно шкалы, включающие потенциально модифицируемые факторы риска, и в соответствии с концепцией усилия по первичной профилактике ССЗ направлены на коррекцию этих факторов риска. Однако шкалы оценки сердечно-сосудистого возраста имеют ряд ограничений.

Старение человека – сложный многоуровневый процесс. Поэтому поиск и изучение клеточных, генетических маркеров старения актуально в настоящее время. Длина теломер лейкоцитов периферической крови признана маркером биологического возраста. В ряде исследований установлена взаимосвязь длины теломер с некоторыми возрастными изменениями и заболеваниями, в том числе ССЗ. Отношение репликативного старения к изменениям структуры и функции сердца с возрастом остается малоизученным аспектом.

В диссертационной работе Е.В. Плоховой исследуется связь наиболее изученного генетического маркера старения – длины теломерных повторов с параметрами структуры и функции миокарда ЛЖ у лиц разного возраста в тщательно отобранный популяции с минимальной распространенностью других факторов риска ускоренного старения сердечно-сосудистой системы, что делает работу актуальной, а ее результаты - новыми с научной и практической точек зрения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация Е.В. Плоховой «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 по специальности 14.01.05 – «Кардиология», выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБУ «ГНИЦПМ» 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

Представленная работа является первым отечественным научным исследованием, в которой показана ассоциация маркера клеточного старения – длины теломер и возраст-ассоциированных изменений миокарда ЛЖ На основании анализа взаимосвязи показателей структуры и функции миокарда ЛЖ с длиной теломер лейкоцитов у лиц без ССЗ Е.В. Плоховой предложена гипотеза о том, что короткие теломеры осуществляют независимый вклад в развитие диастолической дисфункции левого желудочка, которая у лиц без ССЗ является проявлением возрастных изменений. В результате исследования взаимосвязи длины теломер с показателями деформации левого желудочка показано, что короткие теломеры увеличивают риск нарушения скручивания левого желудочка в 2 раза.

Автором установлено повышение в пределах (референсных значений) N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида с возрастом, не установлена его связь с маркером клеточного старения – длиной теломер.

Значимость полученных результатов для развития науки и практики

Диссертация Е.В. Плоховой характеризуется высокой научно-практической ценностью. Показано, что лица с короткими теломерами имеют более выраженные нарушения диастолической функции, скручивания ЛЖ, независимо от наличия факторов сердечно-сосудистого риска. Полученные результаты позволяют объяснить такую вариабельность диастолической дисфункции у всех людей одного возраста с факторами риска.

Обоснована необходимость проведения проспективных исследований с целью подтверждения взаимосвязи коротких теломер с развитием возраст-ассоциированной диастолической дисфункции, нарушением скручивания миокарда ЛЖ, а также на развитие ССЗ. Данные о значении длины теломер лейкоцитов как раннего маркера диастолической дисфункции миокарда ЛЖ обосновывают возможность персонализации подходов к первичной профилактике ССЗ с учетом этого генетического маркера.

Обоснована целесообразность использования ультразвуковой методики оценки деформаций миокарда с определением глобальной продольной деформации ЛЖ, ротации и скручивания ЛЖ как высоко вероятно более чувствительной для оценки возрастных изменений миокарда, чем стандартная эхокардиография.

Достоверность результатов исследования и обоснованность научных положений и выводов диссертации

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций и достоверность результатов диссертационной работы Е.В. Плоховой подтверждаются достаточным числом обследованных пациентов (303 чел.), тщательно спланированным скринингом участников исследования, включая точно

разработанные критерии включения/исключения, лабораторные и инструментальные методы исследования. В работе применены современные методы обследования - эхокардиография, ультразвуковая методика оценки деформаций миокарда ЛЖ на современном оборудовании (Phillips iE-33) с применением программного обеспечения QLAB новой версии, - адекватные поставленным задачам. Метод определения длины теломер в лейкоцитах, использованный в работе, широко распространен и имеет высокую воспроизводимость.

Статистический анализ данных соответствует поставленным задачам, примененные методы (сравнительный и корреляционный анализ, линейный регрессионный и многомерный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ) адекватны. Выводы и практические рекомендации полностью основаны на результатах исследования, соответствуют поставленным целями и задачам.

Личный вклад автора

Вклад автора заключается в отборе участников исследования, опросе и осмотре, изучении медицинской документации, организации и участии в проведении исследований на этапе скрининга (регистрации и оценки электрокардиограммы, проведении и интерпретации пробы с физической нагрузкой, анализ лабораторных данных), оценке критериев включения/исключения по данным проведенного скрининга. Автор лично участвовал в выполнении инструментальных методов обследования (эхокардиография, ультразвуковая методика оценки деформации миокарда), статистического анализа данных, их интерпретации, подготовке статей и тезисов для публикации основных результатов диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Выводы и практические рекомендации, полученные при выполнении диссертационного исследования Е.В. Плоховой, могут быть использованы в

практике для определения биологического возраста, выявления преждевременного старения с целью более раннего вмешательства по коррекции традиционных факторов риска ССЗ. В перспективе, результаты работы могут быть применены для проведения проспективных исследований, направленных на изучение роли длины теломер в развитии возраст-ассоциированных ССЗ. Результаты работы внедрены в работу отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России.

Характеристика диссертационной работы по главам

Диссертация написана в соответствии с общепринятыми правилами, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, 1 приложения, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 144 страницах, содержит 24 таблицы и 14 рисунков, список литературы включает 232 источника.

В главе 1 «Обзор литературы» представлены современные данные о проблеме старения населения, значимости ССЗ у пожилых людей, затронуты вопросы определения биологического возраста, патогенетических механизмов старения. Изложены предпосылки изучения возрастных изменений сердечно-сосудистой системы, в том числе миокарда ЛЖ. Представлены результаты исследований по данной тематике за последние 10 лет, включая данные о морфофункциональных изменениях миокарда ЛЖ с возрастом, способы их определения. Подробно проанализирована роль маркера клеточного старения – длины теломер в развитии возраст-ассоциированных изменений миокарда ЛЖ.

В главе 2 описаны материалы и методы исследования. Приведен подробный дизайн исследования, включающий критерии включения и исключения из исследования, алгоритм на этапе скрининга. Исчерпывающее представлено описание основных методов исследования – эхокардиографии, ультразвуковой методики оценки деформации миокарда, определение длины теломер и уровня NT-proBNP, а также методы статистической обработки полученных данных.

Глава 3 посвящена полученным результатам. Данная полная клиническая характеристика участников исследования, распространенность у них факторов сердечно-сосудистого риска. Результаты исследования проиллюстрированы табличным и графическим материалом.

В главе 4 «Обсуждение» критически анализируются результаты проведенного исследования, особое внимание уделено возрастным изменениям миокарда, их связи с маркером клеточного старения. Автором предложена интерпретация полученных результатов, выдвинуты интересные научные гипотезы.

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

Приложение 1 содержит данные ультразвуковой методики оценки деформаций миокарда ЛЖ у двух пациентов из разных возрастных групп, что наглядно демонстрирует полученные результаты работы.

Результаты проверки диссертации по системе «Антиплагиат». В результате проверки диссертации по системе «Антиплагиат. РГБ» по коллекции «Электронная библиотека диссертаций Российской государственной библиотеки» по состоянию на 28.02.2015г. показано, что оригинальность составляет 95,59%. После исключения корректных заимствований иных заимствований обнаружено не было.

Полнота опубликования научных результатов: по теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 публикаций в журналах, входящих в Перечень ВАК. В данных работах достаточно полно представлены основные результаты диссертации.

По диссертационной работе есть замечания, которые носят непринципиальный характер и не снижают научно-практической значимости полученных результатов:

1. Автор не касается гендерных различий по изучаемым вопросам. Этот аспект представляет интерес для интерпретации полученных данных ввиду различий

длины теломер лейкоцитов в зависимости от пола и преобладания женщин среди людей старшего возраста в обследованной автором выборке больных. Возможно, при планировании исследования следовало бы формировать возрастные группы, сбалансированные по полу.

2. Автором изучены возрастные аспекты структурно-функционального состояния сердца с оценкой параметров биомеханики сокращения левого желудочка, характеризующих процессы скручивания левого желудочка (отражают систолическую функцию). Принимая во внимание выявленные нарушения диастолической функции левого желудочка у лиц старшего возраста, представляло бы интерес расширение оценки биомеханики сердечного цикла с анализом процессов раскручивания, которые отражают диастолическую функцию левого желудочка.

Принципиальных замечаний к работе нет. Отмеченные замечания не снижают общую положительную оценку диссертации Е.В. Плоховой

Заключение

Диссертация Е.В. Плоховой «Изучение структурно-функциональных показателей миокарда левого желудочка у лиц разного возраста в зависимости от длины теломер лейкоцитов», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология», является законченной, научно-квалификационной работой, написанной на актуальную тему, отличающейся научной новизной и практической значимостью полученных результатов. В диссертации содержится решение важной задачи кардиологии – определение биологического возраста, маркеров преждевременного старения с целью улучшения подходов первичной профилактики ССЗ.

На основании вышеизложенного считаем, что диссертационная работа Плоховой Е.В. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъяляемым к

кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв составлен профессором, доктором медицинских наук, заведующей кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского института РУДН Ж.Д.Кобалава, обсужден и одобрен на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского института РУДН. Протокол № 20 от 23 июня 2015 года.

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой пропедевтики
внутренних болезней медицинского института
РУДН

Жанна Давидовна Кобалава

Директор медицинского института РУДН
кандидат медицинских наук

Алексей Юрьевич Абрамов

Подписи Ж.Д. Кобалава Ж.Д., А.Ю.Абрамова заверяю
Ученый секретарь Ученого совета РУДН
д.ф.-м.н. профессор



Владимир Михайлович Савчин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования и науки Российской Федерации
Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6
Тел.: +7 (495) 434-53-00
E-mail:rector@rudn.ru
<http://www.rudn.ru>

23 июня 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 О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации (ФГАОУ ВО «РУДН»)
Фамилия Имя Отчество, Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Филиппов Владимир Михайлович доктор физико-математических наук, профессор, академик Российской академии образования, ректор ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Фамилия Имя Отчество лица, утверждающего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученое звание, должность	Кирабаев Нур Серикович доктор философских наук, философские науки, профессор, проректор по научной работе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника подразделения, составившего отзыв ведущей организации	Кобалава Жанна Давидовна доктор медицинских наук, 14.00.06 – кардиология, медицинские науки, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Список основных публикаций работников подразделения ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15	1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Теломеры и артериальная гипертония: патофизиология и клинические перспективы // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №6. – с.77-84. 2. Котовская Ю.В., Троицкая Е.А., Кобалава Ж.Д. Преждевременное старение сосудистого русла: роль артериальной ригидности и возможности медикаментозной терапии с использованием

публикаций)	<p>периндоприла А //Consilium Medicum. – 2013. – Т.15. №10. – с. 101-107.</p> <p>3. Сафарова А.Ф., Ахметов Р.Е., Клименко А.С., Виллевальде С.В., Котовская Ю.В. Роль миокардиального фиброза в развитии ремоделирования левого желудочка и современные методы его оценки // Клиническая фармакология и терапия – 2011. – Т.20. №3. – с. 71-74.</p> <p>4. Мохаммедали П.К., Юртаева В.Р., Сафарова А.Ф., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Ремоделирование миокарда и диастолическая функция у молодых мужчин с артериальной гипертонией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т.9. №4. – с. 36-40.</p> <p>5. Мохаммедали П.К., Юртаева В.Р., Сафарова А.Ф., Кобалава Ж.Д. Особенности морфофункционального состояния левого желудочка у молодых мужчин с устойчивой и неустойчивой артериальной гипертонией // Клиническая фармакология и терапия. – 2010. – Т.19. №3. – с. 47-49.</p>
-------------	--

Адрес ведущей организации

Индекс	117198
Объект	РУДН
город	Москва
Улица	Миклухо-Маклая
Дом	6
Телефон	+7 (495) 434-53-00
e-mail	rector@rudn.ru
Web-сайт	http://www.rudn.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником, и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Проректор по научной работе ФГАОУ ВО
«Российский университет дружбы народов»
доктор философских наук, профессор



Кирабаев Нур Серикович

«30» апреля 2015г.