

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Подзолкова Валерия Ивановича на диссертацию Стрельцовой Лианы Ильдусовны «Изучение возрастных изменений вариабельности ритма сердца и их связи с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – Кардиология

Актуальность темы диссертации

В настоящее время наблюдается 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, что позволит улучшить меры первичной профилактики ССЗ. Пожилой возраст, как известно, является значимым фактором риска ССЗ, однако причины такой взаимосвязи не вполне ясны. В ряде исследований показано, что мере старения у здоровых людей отмечается снижение вариабельности ритма сердца (ВРС), что свидетельствует об ослаблении вегетативной регуляции сердечной деятельности и ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. Вопросы, касающиеся процессов старения, в том числе миокарда и вегетативной нервной системы, которые во многом ведут к различным нарушениям ВРС, в настоящее время изучены недостаточно.

Исследование, проведенное Стрельцовой Л.И., посвящено изучению возраст-ассоциированных изменений ВРС и оценке их связи с маркерами клеточного старения – длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы. Весьма актуально и изучение параметров ВРС в разных возрастных группах у лиц без ССЗ, поскольку накопленные в настоящее

время результаты весьма противоречивы и не позволяют использовать их с полной уверенностью в качестве маркеров биологического возраста.

Длина теломер лейкоцитов была признана маркером биологического возраста. Поддержание длины теломер происходит путем достраивания повторов ДНК и обеспечивается ферментом теломеразой, активность которой в нормальных условиях в соматических клетках довольно низкая, что приводит к сокращению длины теломер при каждом делении клетки. В настоящее время в ряде исследований показана связь длины теломер с факторами сердечно-сосудистого риска, наличием ССЗ и со смертностью от сердечно-сосудистых причин. Изучение связи длины теломер лейкоцитов с показателями ВРС, а также оценка роли длины теломер в развитии возрастных изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности являются важным этапом в поиске биологических маркеров раннего старения миокарда и вегетативной нервной системы. Определение биологических маркеров позволит персонализировать подходы к первичной профилактике ССЗ, что, безусловно, является актуальным.

Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов

Научная новизна работы заключается в изучении взаимосвязи параметров variability ритма сердца с маркерами клеточного старения - длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы - у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ, а также изучение взаимосвязи параметров variability ритма сердца с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности с учетом длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы в разных возрастных группах. Впервые показана связь длины теломер с параметрами ВРС у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ.

Результаты исследования показали, что короткая длина теломер лейкоцитов вносит независимый вклад в наличие возраст-ассоциированного снижения variability ритма сердца, а также увеличивает риск

нарушения баланса симпатических/парасимпатических взаимодействий, при этом отмечалось снижение парасимпатической активности. Показано, что лица с длинными теломерами имеют более высокие значения параметров ВРС, чем лица с короткими теломерами, несмотря на повышение уровней маркеров хронического воспаления, окислительного стресса и снижение инсулиночувствительности.

Полученные результаты имеют и практическое значение, так как позволяют рассматривать длину теломер лейкоцитов в качестве раннего маркера изменений миокарда и вегетативной нервной системы, обусловленных процессами старения, и использовать ее в разработке персонализированного подхода к первичной профилактике ССЗ. Результаты исследования показывают необходимость проведения проспективных наблюдений для подтверждения влияния коротких теломер на вегетативную регуляцию сердечной деятельности и развитие ССЗ. Вероятно, своевременная диагностика наличия коротких теломер позволит выделить группы лиц с высоким риском преждевременного старения и развития ССЗ.

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 229 человек, грамотно разработанного протокола исследования, в том числе 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, активности теломеразы, маркеров хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности) и инструментальные (анализ параметров ВРС по данным 24-часового мониторирования ЭКГ, а также по

данным 5-минутных записей в положениях лежа и стоя) методы исследования.

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 анализы. Результаты исследования были достаточно проанализированы. 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 Стрельцовой Л.И. 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 27 таблицами и 4 рисунками. Библиографический список включает 214 источника, из них 34 публикаций отечественных авторов и 180 зарубежных.

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

В главе «Обзор литературы» представлены сведения о закономерностях возрастных изменений вегетативной регуляции ритма сердца, динамике возрастных изменений параметров ВРС. Приведены данные клинических и эпидемиологических исследований о связи возрастных изменений показателей ВРС с репликативным старением, маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительностью. 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. 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 представляется весьма важным, учитывая дизайн исследования. Приведены значения параметров ВРС у лиц без явных ССЗ в двух возрастных группах, показана их связь с возрастом.

Важной представляется часть работы, посвященная изучению взаимосвязи параметров ВРС с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы. Для выполнения этой задачи были использованы многомерный регрессионный, а также логистический регрессионный анализы. Это позволило определить вклад коротких теломер в нарушение симпато/парасимпатического баланса (SDNN <Q25; отношение шансов=2,01; $p=0,03$ и снижение парасимпатической активности (HF <Q25; отношение шансов=2,94; $p=0,01$) у лиц без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний по данным суточного мониторирования ЭКГ. Следует особо отметить, что достоверной связи параметров ВРС с активностью теломеразы выявлено не было. 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 ВРС, а также их связи с длиной теломер лейкоцитов. Оценка

полученных результатов позволила автору выдвинуть предположение о том, что длина теломер лейкоцитов может стать ранним маркером снижения вегетативной регуляции сердечной деятельности. Возможным механизмом снижения ВРС с возрастом, по мнению диссертанта, может быть репликативное старение нейронов вегетативной нервной системы и кардиомиоцитов.

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

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

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в т.ч. 3 публикации в журналах, входящих в Перечень ВАК.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Стрельцовой Л.И. на тему «Изучение возрастных изменений вариабельности ритма сердца и их связи с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы», 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 показателей ВРС 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 Стрельцовой Лианы Ильдусовны 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

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 Стрельцовой Лианы Ильдусовны на тему: «Изучение возрастных изменений вариабельности ритма сердца и их связи с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы» по специальности 14.01.05 – кардиология.

<p>Фамилия, Имя, Отчество, дата рождения, гражданство</p>	<p>Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защита диссертация, ученое звание</p>	<p>Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента</p>	<p>Занимаемая должность в организации</p>	<p>Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях</p>
<p>Подзолков Валерий Иванович, 1948 г.р. Российская Федерация</p>	<p>Доктор медицинских наук, профессор 14.01.05.</p>	<p>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства</p>	<p>Заведующий кафедрой факультетской терапии №2 лечебного факультета</p>	<p>1. Динамика биохимических маркеров дисфункции эндотелия у больных артериальной гипертензией с фибрилляцией предсердий. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Кардиология. 2016. Т. 56. № 8. С. 28-32. 2. Клиническое течение фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Гатаулин Р.Г. Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 8. С. 591-595.</p>

		<p>Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)</p>	<p>3. Снижение прогрессирования фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией при длительном лечении пропафеноном. Тарзиманова А.И., Подзолков В.И. CardioSomatika. 2016. Т. 7. № 2. С. 24-28.</p> <p>4. Изменение уровня натрийуретических пептидов у пациентов с фибрилляцией предсердий при лечении антиаритмическими препаратами. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Лория И.Ж. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 4. С. 365-370.</p> <p>5. Изменение функции эндотелия у больных с артериальной гипертензией при различных формах фибрилляции предсердий. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Мохаммади Л.Н., Лория И.Ж. Клиническая медицина. 2014. Т. 92. № 3. С. 42-46.</p> <p>6. Изменение локальной сократимости миокарда у больных ишемической болезнью сердца с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при выборе различной стратегии лечения аритмии. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 160-165.</p> <p>7. Пропафенон в лечении нарушений</p>
--	--	---	---

				ритма сердца. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Кардиология. 2012. Т. 52. № 5. С. 70-73.
--	--	--	--	---

Официальный оппонент, Д.М.Н., профессор



Подзолков В.И.

« 01 » сентября 2017г.

Подпись профессора В.И. Подзолкова заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный
медицинский университет имени
И.М. Сеченова» Минздрава России
(Сеченовский Университет),
Д.М.Н., профессор




Воскресенская О.Н.