

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Затейщикова Дмитрия Александровича на диссертацию Стрельцовой Лианы Ильдусовны «Изучение возрастных изменений variability 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 исследования

Процессы старения организма по понятным причинам вызывают интерес не только у медицинского сообщества, но и у общества в целом. В последнее время успех профилактической медицины (прежде всего, профилактической кардиологии) существенно увеличили среднюю продолжительность жизни, уменьшив риски вначале инфекционных, а затем и многих неинфекционных заболеваний. Для существенного числа людей стала актуальной проблема «естественного» старения организма. Однако, до настоящего времени нет единого представления о том, какой именно параметр или набор параметров лучше всего определяет биологический возраст человека, поскольку очевидно, что календарный возраст в данном случае не всегда отражает данный процесс. При этом возраст является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), существенно влияет на чувствительность к лекарственным препаратам, частоту развития побочных реакций и т.д.. В связи с этим разработка более точных критериев оценки биологического возраста представляется весьма актуальной проблемой. Одной из гипотез, которая последнее время находит все большее подтверждение, является тот факт, что продолжительность жизни может быть запрограммирована длиной теломер. Диссертация Стрельцовой Л.И. посвящена изучению возрастных изменений variability ритма сердца (ВРС), оценке связи вегетативной регуляции сердечной деятельности с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы – маркерами клеточного старения. Возрастным изменениям подвергается и вегетативная нервная

система, исследование которой, теоретически, может дополнить представления об «истинном» возрасте обследуемого. В связи с этим, изучение параметров ВРС в сопоставлении с биохимическими и генетическими маркерами старения организма у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ представляется актуальным.

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

В работе было обследовано достаточное количество людей (229 человек). План исследования, содержащий четкие этапы - этапы скрининга участников, исключения уже имеющих ССЗ, а также примененные методы обследования адекватны поставленным цели и задачам исследования.

В работе применялись современные методы статистического анализа на основе статистической системы IBM SPSS Statistics V. 22.0 (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 вегетативной нервной системы и миокарда ЛЖ был использован логистический регрессионный анализ. В связи с чем, полученные результаты, а также выводы и рекомендации являются вполне обоснованными и достоверными.

Впервые с использованием подобного протокола изучена связь длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы с параметрами ВРС. Показан вклад длины теломер в вегетативную регуляцию сердечной деятельности у лиц без клинических проявлений ССЗ – короткая длина теломер увеличивает риск нарушения симпатопарасимпатического баланса и снижения парасимпатической активности. Также изучена взаимосвязь параметров ВРС с маркерами хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности с учетом длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы у лиц разного возраста без клинических проявлений ССЗ. Отмечено, что при наличии длинных теломер наблюдаются более высокие значения параметров ВРС, чем при наличии

коротких теломер, несмотря на повышение уровней маркеров хронического воспаления, окислительного стресса и снижение инсулиночувствительности.

Значимость для науки и практики полученных результатов

В результате проведенной работы были оценены длина теломер лейкоцитов, активность теломеразы, показатели хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности в качестве маркеров возраст-ассоциированных изменений вегетативной регуляции ритма сердца. Полученные результаты позволяют использовать длину теломер лейкоцитов в качестве маркера биологического возраста вегетативной регуляции ритма сердца, а также использовать ее в качестве инструмента для разработки индивидуальной первичной профилактики ССЗ.

Оценка структуры и содержания диссертационной работы

Диссертация Стрельцовой Л.И. изложена на 144 страницах компьютерной верстки, содержит 27 таблиц и 4 рисунка. 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 214 источников, из них 34 отечественных публикаций и 180 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 нервной системы и миокарда. Подробно обсуждена роль клеточного старения, в том числе его маркеров – длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы в развитии возрастных изменений вегетативной регуляции сердечной деятельности. Представлены данные о влиянии маркеров хронического

воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности на клеточное старение и возрастные изменения ВРС.

При описании материалов и методов исследования подробно изложен план исследования. Основные методы исследования, такие как определение уровней С-реактивного белка, интерлейкина-6, фибриногена, малонового диальдегида, длины теломер лейкоцитов, активности теломеразы, расчет индексов чувствительности к инсулину (НОМА-IR, insulin sensitivity index Gutt's), анализ параметров ВРС по данным суточного мониторирования электрокардиограммы и по данным 5-минутных записей представлены достаточно подробно. Используемые в диссертации методы обоснованы и соответствуют поставленным задачам.

Результаты исследования включают клиническую характеристику участников исследования, данные основных методов и иллюстрированы рисунками и таблицами. Описана связь параметров ВРС, маркеров хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности с возрастом, длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы. Сравнительный анализ проводился в двух возрастных группах, критерием был возраст 60 лет. Такое деление представляется целесообразным, так как именно в этом возрасте наблюдаются наиболее выраженные инволютивные изменения отделов вегетативной нервной системы и рецепторного аппарата сердца, также в этом возрасте отсутствуют гендерные различия в параметрах ВРС. Представлены данные анализа параметров ВРС в разных возрастных группах, показана связь изучаемых параметров с возрастом у лиц без явных ССЗ.

Подробно изучена взаимосвязь параметров ВРС, маркеров хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы. Показано наличие связи длины теломер с показателями ВРС. Статистический анализ позволил выявить независимый значимый вклад коротких теломер в наличие нарушения симпатопарасимпатического баланса и снижение парасимпатической активности у лиц без

явных ССЗ. В анализе были учтены факторы сердечно-сосудистого риска, маркеры хронического воспаления, окислительного стресса и инсулиночувствительности, что позволило исключить их опосредующее влияние.

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 параметрами ВРС. Автор предполагает, что длина теломер может претендовать на роль раннего маркера снижения вегетативной регуляции сердечной деятельности.

В результате было сделано 5 выводов, которые соответствуют задачам исследования и следуют из полученных данных. Практические рекомендации логично завершают результаты диссертации.

Автореферат и опубликованные работы соответствуют содержанию диссертации, четко отражают суть проведенной исследовательской работы. Принципиальных замечаний к работе не имеется.

Вопрос:

1. Как могут измениться выявленные взаимосвязи в случае, если у обследуемого имеется клинически значимый атеросклероз или артериальная гипертония?
2. Если сравнить между собой параметры ВСП и толщину комплекса «интима-медия», какой из параметров более точно, по мнению диссертанта, отражает возрастные изменения организма?

Заключение

Диссертационная работа Стрельцовой Л.И., выполненная на тему «Изучение возрастных изменений variability ритма сердца и их связи с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы», 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 Стрельцовой Л.И. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 в редакции постановлений Правительства РФ №335 от 21.04.2016г и №748 от 02.08.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «Кардиология».

Официальный оппонент:

Заведующий первичным сосудистым отделением

ГБУЗ «Городская клиническая больница №51

Департамента здравоохранения города Москвы»,

доктор медицинских наук, профессор

121309, г. Москва, ул. Алябьева, д.7/33

+7 (499) 146-81-24 gkb51.com.

Д.А. Затейщиков

Подпись Д.А. Затейщикова заверяю

Начальник отдела кадров

« 22 » ноябрь



А.Е. Мартон

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: «Возрастные изменения вариабельности ритма сердца и из связи с длиной теломер лейкоцитов и активностью теломеразы» по специальности 14.01.05 – кардиология.

<p>Фамилия, Имя, Отчество (полностью)</p>	<p>Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)</p>	<p>Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент представления отзыва)</p>	<p>Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)</p>	<p>Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)</p>
<p>Затейщиков Дмитрий Александрович 1961 г.р. Российская Федерация</p>	<p>доктор медицинских наук 14.01.05, профессор</p>	<p>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения г. Москвы» Москва, ул. Алъябева дом 7/33</p>	<p>Заведующий первичным сосудистым отделением</p>	<p>1. Затейщиков Д. А. и др. Генетические исследования в кардиологии: прогнозирование риска неблагоприятных исходов и проблема персонализированного лечения. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2014. № 1. С. 84-91. 2. Затейщиков Д.А., Монсеррат Л., Арад М. Полногеномные исследования в кардиологии: новый взгляд на патогенез или необходимость внедрения в практику Кремлевская медицина. клинический вестник. 2017. № 1. С. 6-12. 3. Волчкова Е.А., Затейщикова А.А.,</p>

				<p>Шаврин И.В., Сафарян В.И., Затеишиков Д.А. Влияние вегетативного баланса на развитие фибрилляции предсердий у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Анналы аритмологии. 2014. Т. 11. № 1. С. 24-31</p> <p>4. Коголюова О.С., Zateyshchikov D.A. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Трудный пациент. 2013. Т. 11. № 5. С. 6-11.</p> <p>5. Волчкова Е.А., Затеишикова А.А., Шаврин И.В., Киселев Д.Г., Бражник В.А., Привалов Д.В., Дошнин В.Л., Затеишиков Д.А. Ассоциация параметров variability ритма сердца с тяжестью бронхимальной обструкции и наличием легочной гипертензии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология. 2012. Т. 52. № 7. С. 42-49.</p> <p>6. Волчкова Е.А., Никитин А.Г., Зотова И.В., Затеишикова А.А., Шаврин И.В., Сафарян В.И., Носиков В.В., Затеишиков Д.А. Ассоциация мерцательной аритмии у больных хронической обструктивной болезнью легких с полиморфизмом гена интерлейкина-6. Кардиология. 2015. Т. 55. № 11. С. 31-36.</p> <p>7. Волчкова Е.А., Затеишиков Д.А. Генетические особенности факторов воспаления и фиброза - возможный</p>
--	--	--	--	---

			<p>общий путь формирования предрасположенности к мерцательной аритмии и хронической обструктивной болезни легких. Кардиология. 2015. Т. 55. № 12. С. 81-89.</p>
--	--	--	---

Д.М.Н., профессор

« 08 » 08 2017г

Затейщиков Д.А.

Подпись Затейщикова Д.А. заверяю

Начальник отдела кадров

« 09 » 08 2017г

Мартон А.Е.

