

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский
центр профилактической медицины»
Минздрава России
член-корр. РАН, д.м.н., профессор



О.М. Драпкина

2017 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации

Дорощук Натальи Александровны

на тему «Влияние окислительного стресса на длину теломеров в лейкоцитах крови при различном риске развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и экстремальных состояниях», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 –Биохимия

Актуальность работы

В развитых и развивающихся странах более 30% всех случаев смерти являются осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний. Существенный вклад в развитие этих заболеваний вносит окислительный стресс, который сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов. Высокий уровень свободных радикалов ведет к повреждению молекул ДНК, в первую очередь, теломерных участков хромосом вследствие высокого содержания гуаниновых остатков, наиболее подверженных процессам окисления, а также несовершенства системы репарации теломерной области. Диссертационная работа Дорощук Н.А. показывает влияние окислительного стресса на окислительный катаболизм теломерной ДНК у пациентов с различным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и у больных ИБС. Кроме того важной проблемой настоящего времени является изменение климата, которое характеризуется удлинением волн летней жары – несколько

последовательных аномально жарких дней, во время которых растет число смертей, а также инфарктов и инсультов. Результаты экспериментального раздела диссертации Дорощук Н.А. позволяют объяснить, по крайней мере, отчасти, возможный механизм влияния волн жары на рост смертности и сердечно-сосудистых осложнений в этот период.

Новизна исследования и полученных результатов

Анализируя работу в целом, следует подчеркнуть высокую степень новизны, и одновременно практическую направленность проведенного исследования. Действительно, в диссертации Дорощук Н.А. впервые установлена ассоциация между проявлениями окислительной деструкции ДНК в районе теломерных повторов хромосом лейкоцитов крови и увеличением уровня окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛНП) у больных с клиническими проявлениями ИБС и людей с высоким риском сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE. Важным практическим результатом является то, что в работе впервые выявлены критические значения длины теломеров в лейкоцитах крови, при которых у пациентов с ИБС и различным риском развития этого заболевания в течение пяти лет достоверно возрастает опасность развития таких сердечно-сосудистых событий как инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть.

Несомненный практический интерес представляют и результаты климатического исследования, показывающие развитие окислительного стресса при моделировании волн летней жары и последующее сокращение теломеров.

Научная и практическая значимость настоящего исследования не вызывает сомнений, поскольку влияние описанных в работе процессов имеет огромное значение для прогнозирования осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертация Дорощук Н.А. выполнена на высоком методическом уровне; в работе использован убедительный объем исследуемой выборки и широкий арсенал современных методов биохимии, иммунохимии (для определения уровня окисленных ЛНП в плазме крови), молекулярной генетики. Важной заслугой автора является адаптация метода измерения относительной длины теломеров для отечественного оборудования, а также разработка оригинальной методики расчета относительной длины теломеров.

Применение разнообразных современных методов исследования в сочетании с адекватной статистической обработкой данных обеспечивает достоверность полученных результатов. Научные положения, выводы и рекомендации основаны на достаточном количестве наблюдений и экспериментальных исследований; они аргументированы, логически вытекают из представленных результатов. В исследовании использован большой объем современных литературных источников.

Работа является итогом длительного изучения и личного вклада автора в разработку темы и апробирована на всероссийских конгрессах и конференциях.

Характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Дорощук Натальи Александровны построена по традиционному плану и состоит из разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследований и их обсуждение, заключение, практические рекомендации, выводы, список сокращений. Список литературы содержит 142 источника, включая 19 отечественных публикаций. Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста, иллюстрации представлены в виде 10 таблиц и 31 рисунка. Тема диссертации соответствует заявленной научной специальности.

В разделе «Введение» определена актуальность темы исследования, сформулированы его цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, основные научные положения.

В «Обзоре литературы» приведены основополагающие представления и сведения о современном состоянии проблемы, изучаемой автором, дан подробный анализ отечественных и зарубежных публикаций, отражающих современные знания по теме исследования. В обзоре диссертант дает исчерпывающую информацию о роли окислительного стресса в развитии ССЗ, строении и функциях теломеров, освещает имеющиеся в литературе данные о механизмах регуляции длины теломеров. Подробно описано влияние окислительного стресса и длины теломеров на процессы старения и их роль в развитии некоторых заболеваний невоспалительного генеза. Раскрыта тема влияния на здоровье человека такого аномального фактора окружающей среды, как жара.

Аналитический характер обзора данных литературы позволил выявить нерешенные проблемы, обуславливающие актуальность настоящего исследования, и обосновать необходимость его проведения.

В главе «Материалы и методы» приведена подробная характеристика пациентов и участников климатического исследования, а также детальное описание биохимических и молекулярно-генетических методов исследования. В диссертационной работе подробно описан разработанный автором метод расчета относительной длины теломеров, что позволяет без особого труда его воспроизвести. Следует отметить, что методы, использованные в работе, адекватны поставленным задачам.

В главе «Результаты и обсуждение» изложены собственные данные автора и их анализ с привлечением литературных источников. В данной главе представлены результаты определения нормальных значений длины теломерных повторов хромосом для пациентов различных возрастных групп, проведен анализ неблагоприятных событий, произошедших в течение пяти лет после измерения длины теломерных повторов хромосом у лиц с

различным риском развития сердечно-сосудистых осложнений и больных с клиническими проявлениями ИБС. Автором рассчитано критическое снижение длины теломеров по отношению к практически здоровым людям, при котором риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает в последующие пять лет.

Особый интерес представляют результаты экспериментального исследования с моделированием экстремальных погодных условий, где автору удалось показать одновременное возрастание в плазме крови добровольцев вторичного продукта свободнорадикального окисления липидов в ЛНП плазмы крови - малонового диальдегида и последующее сокращение длины теломеров в условиях волн жары.

В виде отдельного раздела представлено «Заключение», в котором автор подводит основные итоги исследования. Сформулированные выводы обоснованы и полностью соответствуют поставленным задачам, отражают результаты исследования, отличаются четкостью формулировок и обоснованностью. Предлагаемые практические рекомендации соответствуют результатам диссертации и могут быть использованы в практике.

Подтверждение опубликования результатов диссертации в научных изданиях

Научные положения диссертации Дорошук Н.А. полностью отражены в 4 печатных работах в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций материалов диссертационных работ. Результаты были доложены на 4-х всероссийских научных конференциях. Публикации в полной мере отражают основные положения диссертации.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию работы и оформлен согласно принятым требованиям.

Внедрение результатов исследования

В настоящее время результаты исследования внедрены в работу в практику работы Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; а результаты используются в учебном процессе кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО «Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных недостатков и замечаний в рецензируемой работе не выявлено. Вместе с тем, следует отметить, что при изучении окислительного стресса целесообразно было бы провести количественное определение валидного маркера хронического воспаления и окислительного стресса – С-реактивного белка. Кроме того, обращает на себя внимание отсутствия в списке использованной литературе новых научных публикаций по проблеме изменения длины теломер у лиц, подвергающихся краткосрочным воздействиям жары. Выявленные замечания носят дискуссионный характер и не снижают ценности представленных результатов.

Заключение

Диссертация Дорошук Натальи Александровны на тему «Влияние окислительного стресса на длину теломеров в лейкоцитах крови при различном риске развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и экстремальных состояниях», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.04 – Биохимия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием. В работе показано влияние окислительного стресса на

окислительный катаболизм теломерной ДНК как у лиц с различным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и больных с клиническими проявлениями ИБС, так и у добровольцев, участников климатического исследования, моделирующего волны летней жары июля-августа 2010 года в городе Москва.

Представленная диссертационная работа имеет важное медико-социальное значение, ее результаты могут быть использованы в целях раннего выявления и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Дорошук Натальи Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.01.04 - Биохимия.

Отзыв на диссертацию заслушан, обсужден и одобрен на межлабораторном семинаре Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 1 от 22 декабря.2017 г.).

Руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний
профессор, д.б.н.

Метельская Виктория Алексеевна

Руководитель лаборатории молекулярной генетики
к.м.н.

Мешков Алексей Николаевич

Юджисс Метельской ВА и Мешкова А.Н.
Заверено: зам. начальника отдела И. Ловина

