

## **ОТЗЫВ**

### **ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, профессора Агаркова Николая Михайловича  
о диссертационной работе Ахмедова Тимура Артыковича  
«Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных  
программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и  
артериальной гипертензией», представленной к защите на соискание ученой  
степени доктора биологических наук по специальности  
3.1.31. Геронтология и гериатрия (биологические науки)**

#### **Актуальность темы диссертации**

Заболеваемость в Российской Федерации имеет постоянную тенденцию к подъему, причиной этого, вероятно, послужили рост доли пожилого населения и технологический прогресс, позволяющий на ранних этапах развития патологии более быстро и эффективно выявлять заболевания с помощью новых современных методов диагностики.

В настоящее время в условиях роста продолжительности жизни населения наблюдается рост заболеваемости саркопенией, поражающей, как правило, людей пожилого и старческого возраста. Саркопения является распространенным многофакторным заболеванием. В настоящее время определены некоторые способствующие развитию заболевания факторы - низкий уровень физической активности, уменьшение калорийности рациона питания, прогрессирующее распространение фиброза, снижение метаболизма мышц, хроническое медленнотекущее воспалительное состояние, окислительный стресс и дегенерация нервно-мышечных соединений.

Однако существующие методы диагностики являются эффективными исключительно на поздних стадиях заболеваний, когда происходит уже манифестация заболевания.

Проводимая после этого реабилитация пациентов с саркопенией имеет неоднозначный характер. Как правило, все медицинские манипуляции имеют в основном лечебно-физкультурный аспект, направленный на укрепление скелетной мускулатуры. При этом в научной литературе не описано достоверных критериев оценки положительной динамики на молекулярном и тканевом уровне у таких

пациентов.

Среди рассматриваемого контингента пациентов распространенной патологией является артериальная гипертензия, являющаяся ведущей причиной снижения двигательной активности и смертности населения во многих государствах мира, в том числе в Российской Федерации.

Таким образом, саркопения и артериальная гипертензия поражают в основном людей старшего возраста. Поэтому разработка критериев оценки развития такой сочетанной патологии является весьма актуальной задачей. Кроме того, перспективным направлением геронтологии является разработка методов предиктивной диагностики, в частности, применение существующих лабораторных показателей для определения риска развития саркопении, а также для определения степени тяжести поражения.

Учитывая перечисленные факторы, представляется актуальным поиск биологических маркеров сочетанной патологии – саркопении и артериальной гипертензии и необходимость разработки новых принципов применения биологических лабораторных маркеров в качестве диагностических критериев.

В связи с этим, цель диссертационной работы Т.А. Ахмедова «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией» - обнаружение биологических маркеров развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией, является актуальной и востребованной, как в биологии, так и в медицине.

### **Научная новизна результатов диссертационного исследования**

Соискателем впервые проведено исследование по разработке биологического обоснования применения таргетных программ нутритивной поддержки у людей пожилого возраста с саркопенией.

Впервые установлены биологические показатели, указывающие на высокий риск развития саркопении. Полученные данные позволили выявить связь между развитием патофизиологического континуума, сочетающего наличие двух заболеваний – саркопении и артериальной гипертензии, и нарушением процессов физиологии человека от молекулярного до организменного уровней.

Автором впервые продемонстрировано, что у пациентов с артериальной гипертензией и саркопенией достоверно выше провоспалительный ответ по сравнению с пациентами с артериальной гипертензией без саркопении и с пациентами без артериальной гипертензии и без саркопении, что выразилось в превышении концентрации в сыворотке крови следующих провоспалительных маркеров: фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1-бета, С-реактивного белка. Также произошло увеличение количества клеток крови, преимущественно экспрессирующих CD4, и уменьшение числа клеток крови, преимущественно экспрессирующих CD8.

При этом увеличение соотношения количества клеток, экспрессирующих CD4 и CD8, а также повышение уровня С-реактивного белка наблюдалось в развитии патологических изменений в организме с формированием старческой полипатии при артериальной гипертензии на стадии развития саркопении, что свидетельствует о прогрессивном нарастании явлений инфламэйджинга в рамках изучаемого патофизиологического геронтологического континуума.

#### **Практическая значимость диссертационного исследования**

Результаты диссертационного исследования Ахмедова Т.А. служат основой для разработки нового диагностического метода предиктивной оценки риска развития саркопении. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение таргетных программ нутритивной поддержки уменьшают явления инфламэйджинга. В основной группе после начала нутритивной поддержки произошло снижение концентрации провоспалительных биологически-активных веществ - фактора некроза опухоли, интерлейкина-1 бета. Кроме того, уровень интерлейкина-4, который относится к противовоспалительным, напротив повысился в 1,4 раза. Таким образом, биологическое обоснование программ профилактики и реабилитации при саркопении с включением таргетного нутритивного компонента позволяет рекомендовать внедрение такой программы в практическое здравоохранение.

#### **Достоверность и обоснованность полученных результатов**

Диссертационное исследование Т.А. Ахмедова является логическим, завершенным научным исследованием, направленным на решение актуальной проблемы современной геронтологии и гериатрии - выявление биологических

маркеров развития саркопении и разработка таргетных программ реабилитации лиц пожилого возраста, имеющих сочетанную патологию, в виде саркопении и артериальной гипертензии.

Методически грамотное построение работы позволяет подтвердить обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Исследование проведено на достаточном объеме материала: в исследование были включены 2145 пациентов, пожилого возраста методом случайного отбора из обратившихся в амбулаторные учреждения пациентов за медицинской помощью.

Для достижения поставленной цели соискатель использовал биохимические, иммунохемилюминесцентные методы лабораторной диагностики, данные опроса, физикального и инструментального обследования пациентов пожилого возраста. Статистическая обработка полученных данных включала расчет средних абсолютных и относительных величин с расчетом ошибок средних; оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t-Стьюдента. Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка, затем проверялась гипотеза о равенстве дисперсий с помощью теста Левена. Используемые методы являются современными и позволяют получить статистически значимые результаты. Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе не вызывает сомнений.

### **Общая оценка структуры и содержания работы**

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Текст диссертации изложен на 243 страницах, иллюстрирован 7 рисунками и 20 таблицами, 1 блок-схемой. Список литературы содержит 316 научных источников, из них на русском языке – 95, на английском - 221. Тщательный анализ такого широкого списка публикаций позволил автору всесторонне рассмотреть проблему, а соответствующие главы с используемыми ссылками на приведенные работы логично резюмируют изложение собственных результатов.

Текст диссертации изложен лаконичным литературным языком, легко читается.

Материал иллюстрирован таблицами и рисунками, которые облегчают анализ полученных результатов. Работа выполнена на высоком научном и методическом уровне и оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к научному изданию.

В первой главе «Современные представления о биологических маркерах развития саркопении у лиц старшего возраста с артериальной гипертензией» (обзор литературы) автор анализирует современные научные представления о биологических детерминантах развития артериальной гипертензии как предиктора ухудшения общего здоровья и качества жизни старшего поколения, саркопении в сочетании с артериальной гипертензией у пациентов старшего возраста. Особое внимание уделено современному состоянию программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией. Автор справедливо отмечает необходимость определения биологических маркеров для исследования развития саркопении, как изолированного заболевания, так и в сочетании с саркопенией. Материалы, представленные в главе, отражают спектр нерешенных проблем, связанных с обследованием пациентов пожилого возраста на молекулярном, тканевом, органном и организменном уровнях.

Вторая глава «Материал и методы» содержит описание используемых в диссертационной работе материалов и методов. Приведенные характеристики выборок (как основных, так и контрольных), всего 2145 пациентов, свидетельствуют об их репрезентативности. Методы исследования и статистической обработки данных соответствуют цели и задачам исследования. К достоинствам работы можно отнести большой спектр проведенных лабораторных исследований, включающий в себя общепринятые методики исследования (биохимические показатели, гормональные, показатели костного обмена и т.п.), так и эксклюзивные методы диагностики, практически не встречающиеся в рутинной практике (показатели оксидативного статуса, инфламэйджинга и т.п.).

Третья глава «Саркопения как часть единого патофизиологического геронтологического континуума» посвящена проведению у людей с разными функциональными вариантами саркопении скринингов: патологических состояний, нарушений функционального статуса, функциональных исследований мышечной сердечной ткани, биохимических показателей крови. В результате были выявлены

существенные достоверные различия в развитии патологических состояний и биохимических показателей у пациентов с саркопенией и без признаков саркопении. При этом было установлено, что наиболее часто встречается сочетание саркопении с артериальной гипертензией.

В четвертой главе «Исследование таргетных лабораторных закономерностей в патофизиологическом геронтологическом континууме у людей с саркопенией» приводятся результаты проведенных исследований лиц пожилого возраста с саркопенией на молекулярном уровне. Проведены, проанализированы и определены биологические показатели инфламэйджинга и оксидативного статуса в патофизиологическом геронтологическом континууме у пациентов с саркопенией – фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, интерлейкин-2, соотношение экспрессии CD4/CD8, С-реактивный белок, глутатион-пероксидаза, свободные жирные кислоты, общий антиоксидантный статус.

При этом достоверных различий в группах пациентов с артериальной гипертензией без саркопении и с артериальной гипертензией с саркопенией не было выявлено по параметрам общего перекисного окисления липидов по показателю диеновых конъюгатов. В этой же главе были выявлены биохимические показатели костной активности, элементного обмена, гормонального и жирового обмена энергетического обмена у пожилых людей независимо от пола с саркопенией при возникновении патофизиологического геронтологического континуума – паратгормон, щелочная фосфатаза, остеокальцин, дезоксиридинолин, кальций, магний, экскреция кальция с мочой, общий тестостерон, прогестерон, соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста. При этом достоверных различий в группах пациентов с артериальной гипертензией без саркопении и с артериальной гипертензией с саркопенией не было выявлено по показателям: кальцитриол, фосфор, натрий, калий, эстрадиол.

Кроме лабораторных показателей в данной главе приводятся результаты исследования жировой ткани в составе тела, с определением предикторов прогрессирования патофизиологического геронтологического континуума при саркопении - масса жира, доля жира, подкожный жир, висцеральный жир, индекс массы тела. А также биологические маркеры энергетического обмена – АТФ, АДФ, соотношение АТФ к АДФ, ЛДГ.

В пятой главе «Проявления патофизиологического геронтологического континуума на органном и организменном уровнях» проводится оценка на органном и организменном уровнях при сочетании артериальной гипертензии и саркопении у пациентов пожилого возраста. Выявлены следующие показатели, независимые от пола обследуемых и свидетельствующие об утяжелении процессов развития патологического геронтологического континуума – скорость походки, средняя мышечная сила, индекс жировой массы, индекс массы скелетных мышц, скорость распространения пульсовой волны.

Выявлены также следующие показатели патологических процессов на организменном уровне при сочетании артериальной гипертензии и саркопении во всех вариантах течения в соответствии с опросником SARC-F по сравнению с контрольной группой: снижение устойчивости, снижение качества походки, риск развития синдрома мальнутриции, синдром мальнутриции, снижение степени независимости в повседневной жизни (легкой, умеренной степени). При этом достоверных различий в группах пациентов с саркопенией по сравнению с контрольной группой не было выявлено по показателям: нарушение когнитивной функции (легкой, умеренной степени), снижение морального статуса.

Кроме того, в данной главе приводятся данные о следующих факторных нагрузках исходов жизни: у пациентов с артериальной гипертензией саркопения имеет высокую факторную нагрузку на развитие инфаркта миокарда ( $F=+933.1$ ,  $p<0.05$ ), инсульта на протяжении 5 лет ( $F=+916.3$ ,  $p<0.05$ ), нарушения ритма, приводящих к гиподинамии ( $F=+933.1$ ,  $p<0.05$ ), и среднюю факторную нагрузку на снижение степени независимости в повседневной жизни ( $F=+733.1$ ,  $p<0.05$ ).

Выявленные изменения коррелировали с патологическими процессами на организменном уровне, изученными в 4ой главе исследования.

В шестой главе «Биологическое обоснование таргетных программ геронтологической профилактики и реабилитации при саркопении» при помощи метода компьютерной хемогеномики *in silico* с использованием виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ (Prediction of Activity Spectra for Substances) определены вещества, которые достоверно влияют на выявленные патологические биохимические процессы: казеин; соевый белок; лецитин; мальтодекстрин; калий; магний; кальций; витамин А;  $\beta$ -каротин; витамин Е; витамин

D; витамин С; витамин В1; витамин В2; витамин В6; витамин В12; ниацин; фолиевая кислота; пантотеновая кислота; витамин К1; биотин.

Дополнение стандартной программы профилактики и реабилитации при саркопении таргетной нутритивной поддержкой, замедляющей развитие патофизиологического геронтологического континуума, положительно повлияло на показатели инфламэйджинга. Также была выявлена положительная динамика среди показателей оксидативного статуса в процессе реализации программ профилактики и реабилитации при саркопении. Так, были получены достоверные различия по показателям: глутатион-пероксидазы в эритроцитах, незэстерифицированные жирные кислоты, перекисное окисление липидов.

Диссертационная работа завершается заключением, выводами и практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации.

Выводы диссертационного исследования обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивают актуальность проблемы, новизну и значимость полученных результатов.

Объем выполненного исследования позволил обосновать основные научные положения диссертационного исследования. В своей совокупности выводы и положения позволяют считать, что цель, поставленная автором в исследовании, достигнута в полном объеме.

Результаты работы целесообразно использовать при подготовке врачей гериатров, кардиологов, терапевтов, на циклах тематического усовершенствования врачей.

### **Апробация и реализация работы**

По материалам диссертации опубликовано 46 научных работ, в том числе 25 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований, из них 8 статей включены в списки цитирования SCOPUS, 8 статей в других рецензируемых научных изданиях. Получены 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 патент на изобретение, 8 учебных изданий.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, а



выводы соответствуют поставленным автором задачам.

Диссертационная работа выполнена по основному плану научно-исследовательской работы АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Основные результаты исследования внедрены в деятельность ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2 г. Санкт-Петербурга», используются в научно-педагогической деятельности ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва), Автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва.

#### **Спорные и дискуссионные положения работы**

Принципиальных замечаний и спорных положений к работе не имеется. В порядке обсуждения хотелось бы задать соискателю вопросы:

1. Известны ли на данный момент еще какие-либо лабораторные маркеры саркопении, не используемые в данной работе?

2. В Вашей работе данные, полученные при исследовании патологии, характеризующей морбидный фон у пожилых людей с саркопенией, свидетельствуют об отсутствии закономерности наличия ИБС среди групп лиц с признаками саркопении по сравнению с контрольной группой. Как Вы думаете, с чем может быть это связано?

Эти вопросы не влияют на высокую положительную оценку работы.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертация Ахмедова Тимура Артыковича «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук, является самостоятельно выполненным завершенным научно-квалификационным исследованием.

В диссертации решена актуальная научно-практическая проблема современной геронтологии и гериатрии — определение роли различных биологических факторов в развитии возрастных изменений в организме и механизмах формирования возраст-ассоциированной полипатии на примере изучения биологических основ развития саркопении с последующим обоснованием целевых программ профилактики развития саркопении и реабилитации людей пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, объему исследований, глубине анализа и обобщения материала настоящая диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Ахмедов Тимур Артыкович - заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.31. Геронтология и гериатрия (биологические науки).

Официальный оппонент -

Профессор кафедры биомедицинской инженерии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Юго-Западный государственный университет»,

доктор медицинских наук по специальности 14.00.33 – Социальная гигиена и организация здравоохранения

профессор по кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения

Агарков Николай Михайлович



14.11.22

*Агарков Н.М.*

*Ахмедов Т.А.*

Полное название организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет». Сокращенное название организации: ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет». Почтовый адрес: 305040, Россия, г. Курск, ул. 50-летия Октября, д.94, 8-4712-50-48-00, Веб-сайт: [www.swsu.ru](http://www.swsu.ru). Электронный адрес: [rector@swsu.ru](mailto:rector@swsu.ru).

## СОГЛАСИЕ НА ОППОНИРОВАНИЕ

Диссертационной работы, защищаемой в диссертационном совете Д  
75.2.020.01 при АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт  
биорегуляции и геронтологии» по защите кандидатских и докторских  
диссертаций

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3

Специальность диссертационного совета: 3.1.31 – геронтология и гериатрия  
(биологические науки).

Я, Агарков Николай Михайлович, согласен быть официальным  
оппонентом по диссертации Ахмедова Тимура Артыковича на тему:  
«Биологические маркеры развития саркопении и обоснование целевых  
программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и  
артериальной гипертензией», представленной на соискание ученой степени  
доктора биологических наук по специальности: 3.1.31 - Геронтология и  
гериатрия (биологические науки).

О себе сообщаю следующее:

1. Год рождения: 1963.
2. Гражданство: РФ.
3. Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Юго-Западный государственный университет".
4. Адрес места работы, телефон, должность: 305040, Россия, г. Курск, ул. 50-летия Октября, д.94, 8-4712-50-48-00, профессор кафедры биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета.
5. Ученая степень, с указанием специальности: доктор медицинских наук, специальность: 14.00.33 – Общественное здоровье и здравоохранение.
6. Ученое звание, с указанием специальности: профессор по специальности: 14.00.33 - Общественное здоровье и здравоохранение.
7. Список основных публикаций (6 работ за последние 2 года):
  - 7.1. Диагностика и профилактика синдрома мальнутриции у гериатрических пациентов: Методические рекомендации [Электронный ресурс] / Н.М. Агарков, В.И. Коломиец, И.В. Лев [и др.]. – Белгород: ООО «ЭПИЦЕНТР», 2021. – 23 с.
  - 7.2. Совершенствование качества медицинской помощи пожилым и специализированной гериатрической помощи: Электронный ресурс / Н.М. Агарков, Е.В. Попова, Д.А. Коняев, М.М. Яблоков. – Белгород: Без издательства, 2021. – 354 с.
  - 7.3. Психологический статус пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне

хронотерапии / Н.М. Агарков, О.И. Охотников, С.И. Корнеева [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – № 2(74). – С. 59-66.

7.4. Патент № 2759483 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/145, G01N 33/48. Способ прогнозирования ухудшения состояния пожилого больного с инфарктом миокарда и синдромом старческой астении: № 2021107891: заявл. 25.03.2021; опубл. 15.11.2021 / Н.М. Агарков, В.И. Коломиец, А.А. Титов; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет».

7.5. Vitamin D deficiency as an independent predictor of myocardial infarction in the elderly / N.I. Zhernakova, S.S. Bunova, N.M. Agarkov [et al.] // Archives of Razi Institute. – 2021. – Vol. 76. – No 4. – P. 937-944.

7.6. Изменение липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией в зависимости от выраженности синдрома старческой астении / Н.М. Агарков, К.Ф. Макконен, А.А. Титов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28. – № 3. – С. 280-288.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии  
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Юго-Западный государственный университет»  
Агарков Н.М.

«06» 09 2022 г.



Подпись \_\_\_\_\_  
удостоверяю  
Специалист по кадрам  
Агарков Н.М.  
Мещеряков И.В.

## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, специальность	Ученое звание	Основные работы
Агарков Николай Михайлович	1963, РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Юго-Западный государственный университет", профессор кафедры биомедицинской инженерии	Доктор медицинских наук, специальность: 14.00.33 Общественное и здравоохранение	Профессор по специальности 14.00.33 Общественное и здравоохранение	<p>1. Диагностика и профилактика синдрома мальнугрии у герiatricеских пациентов: Методические рекомендации [Электронный ресурс] / Н.М. Агарков, В.И. Коломиец, И.В. Лев [и др.]. – Белгород: ООО «ЭПИЦЕНТР», 2021. – 23 с.</p> <p>2. Совершенствование качества медицинской помощи пожилым и специализированной герiatricеской помощи: Электронный ресурс / Н.М. Агарков, Е.В. Попова, Д.А. Коняев, М.М. Яблоков. – Белгород: Без издательства, 2021. – 354 с.</p> <p>3. Психологический статус пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хроногерации / Н.М. Агарков, О.И. Охотников, С.И. Корнеева [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – № 2(74). – С. 59-66.</p> <p>4. Патент № 2759483 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/145, G01N 33/48. Способ прогнозирования ухудшения состояния пожилого больного с инфарктом миокарда и синдромом старческой астении: № 2021107891: заявл. 25.03.2021: опубл. 15.11.2021 / Н.М. Агарков, В.И.</p>

				<p>Коломиец, А.А. Титов; заявитель Федерального государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Юго-Западный государственный университет».</p> <p>5. Vitamin D deficiency as an independent predictor of myocardial infarction in the elderly / N.I. Zhetpakova, S.S. Vupova, N.M. Agarkov [et al.] // Archives of Razi Institute. – 2021. – Vol. 76. – No 4. – P. 937-944.</p> <p>6. Изменение липидограммы и системы гемостаза у пожилых пациентов с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией в зависимости от выраженности синдрома старческой астении / Н.М. Агарков, К.Ф. Макконен, А.А. Титов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2022. – Т. 28. – № 3. – С. 280-288..</p>
--	--	--	--	--

Доктор медицинских наук, профессор кафедры Биомедицинской инженерии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Юго-Западный государственный университет» Агарков Н.М.

«06» 09 2022г



Подпись: *Агарков Н.М.*  
 Уполномоченный по кадрам  
*Агарков Н.М.*

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, доцента Кухарчик Галины Александровны**

**на диссертацию Ахмедова Тимура Артыковича**

**«Биологические маркеры развития саркопении и обоснование  
таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с  
саркопенией и артериальной гипертензией»,**

**представленной к защите на соискание ученой  
степени доктора биологических наук по специальности  
3.1.31- геронтология и гериатрия (биологические науки)**

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Ахмедова Тимура Артыковича выполнена с позиций фундаментальной патофизиологии, биохимии и биорегуляции биологических процессов в организме при старении и посвящена разработке комплексных реабилитационно-профилактических программ при саркопении с учетом единого патофизиологического континуума развития саркопении и соматической патологии в организме человека при старении. Проблема, затронутая в диссертационном исследовании Ахмедова Т.А., является крайне важной, учитывая старение населения, высокую распространенность артериальной гипертензии у пациентов старших возрастных групп, которая является одним из пусковых механизмов развития саркопении, которая в свою очередь, приводит к увеличению жесткости сосудистой артериальной стенки, замыкая «порочный круг». При этом до сих пор эффективность программ реабилитации таких пациентов не достаточно высока, в связи с чем существует необходимость разработки и внедрения актуальных критериев оценки эффективности проводимых лечебно-восстановительных мероприятий, направленных на восстановление физиологических процессов от молекулярного до организменного уровня.

Диссертационное исследование Ахмедова Т.А., посвященное выявлению биологических маркеров развития саркопении и обоснованию

таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией, является актуальным и представляет научную ценность для развития современной геронтологии и гериатрии.

### **Научная новизна результатов диссертационного исследования**

Т.А. Ахмедовым при проведении диссертационного исследования впервые было доказано, что саркопения и артериальная гипертензия патогенетически связаны, являясь ключевыми компонентами единого патофизиологического геронтологического континуума, тесно сцепленными с процессами хронического вялотекущего воспаления при старении («inflamm-aging»).

Результаты исследования выявили развитие оксидативного стресса при наличии сочетанной патологии в виде саркопении и артериальной гипертензии. Впервые были установлены биологические показатели оксидативного стресса, изменение которых указывает на развитие патологического геронтологического континуума в группе лиц пожилого возраста, страдающих саркопенией и артериальной гипертензией: повышенный уровень глутатион-пероксидазы в эритроцитах, уровень неэстерифицированных жирных кислот в сыворотке крови.

Автором впервые было продемонстрировано, что у людей пожилого возраста провоспалительный ответ выражен сильнее при наличии саркопении и артериальной гипертензии, чем у людей с артериальной гипертензией без саркопении, и в случаях отсутствия артериальной гипертензии и саркопении, что нашло отражение в увеличении концентрации в сыворотке крови следующих провоспалительных маркеров: фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина-1-бета, С-реактивного белка; также в случаях сочетания артериальной гипертензии и саркопении у пациентов было выявлено увеличение соотношения CD4/CD8 по сравнению с контрольной группой.

Впервые было проведено исследование по разработке биологического



обоснования применения таргетных программ нутритивной поддержки у людей пожилого возраста с саркопенией. Включение в стандартную программу реабилитации лиц пожилого возраста, страдающих саркопенией и артериальной гипертензией, таргетной нутритивной поддержки впервые продемонстрировало снижение провоспалительных показателей инфламэйджинга: уровень фактора некроза опухоли – альфа снизился в 1,4 раза, уровень интерлейкина -1 бета в 1,5 раза, по сравнению с контрольной группой.

### **Практическая значимость работы**

Практическая значимость диссертационного исследования Ахмедова Т.А. связана с тем, что полученные данные свидетельствуют о эффективности применения таргетных программ нутритивной поддержки, направленных на профилактику развития саркопении, а также реабилитацию пациентов с артериальной гипертензией и саркопенией, и позволяют снизить риск развития саркопении на 19,5%, повысить двигательную активность на 39,1%, улучшить качество самообслуживания пациентов на 19,6% и улучшить в целом качество жизни пациентов пожилого возраста. Таким образом, биологическое обоснование и практическая ценность программ профилактики и реабилитации при саркопении с использованием таргетного нутритивного компонента позволяют рекомендовать внедрение такой программы в практическое здравоохранение. Результаты могут быть использованы в терапевтических, кардиологических отделениях стационаров, на поликлинической, амбулаторном этапах ведения пожилых пациентов с проявлениями саркопении и соматической патологии, а также для их профилактики. Материалы диссертации могут быть рекомендованы для включения в курсы лекций по патофизиологии сердечно-сосудистой системы, реабилитологии, геронтологии.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и практических рекомендаций**

Диссертационное исследование Т.А. Ахмедова на тему «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией» является логически спроектированным и завершенным научным исследованием, исследующим актуальную задачу современной геронтологии и гериатрии - выявление биологических маркеров развития саркопении и разработка таргетных программ реабилитации лиц пожилого возраста, имеющих сочетанную патологию, в виде саркопении и артериальной гипертензии.

Дизайн исследования соответствует поставленным целям и задачам.

Исследование проведено на статистически значимом объеме материала: в первый этап исследования были включены 2145 пациентов пожилого возраста, отобранных методом случайного отбора из обратившихся амбулаторно пациентов за медицинской помощью. Для достижения поставленной цели соискатель использовал как современные классические методы лабораторной диагностики, так и эксклюзивные методики; была проанализирована медицинская документация, в том числе проведена биogerонтологическая оценка объективных данных медицинской документации и оценка гериатрического статуса пациентов.

Весьма перспективными и важными представляются результаты трех направлений исследований второго этапа (включено 402 человека пожилого возраста): исследование маркеров хронического воспаления при старении, показателей нейроэндокринного дисбаланса (оксидативного статуса, жирового и гормонального обмена) и состояния показателей, характеризующих состояние мышечной, жировой и сосудистой ткани у людей, включенных в исследование.

Все вышеизложенное позволяет сделать вывод о том, что автором получены результаты, позволяющие представить целостную интегративную

оценку сдвигов биорегуляторных процессов в организме человека при развитии саркопении.

Полученные результаты исследования были подвергнуты статистической обработке данных - был проведен расчет средних абсолютных и относительных величин с расчетом ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента (разность показателей считалась значимой при  $p < 0,05$ ). Количественные данные в группах проверялись на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка, затем проверялась гипотеза о равенстве дисперсий. Подбор нутритивных компонентов для включения в таргетные программы автор проводил с помощью метода *in silico* с помощью виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности исследуемых веществ с высокой точностью прогноза (95%).

Основные положения и выводы диссертации основаны на комплексном исследовании выборки лиц пожилого возраста, достаточной для утверждения обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе.

### **Общая оценка структуры и содержания работы**

Диссертация Т.А. Ахмедова состоит из следующих основных разделов: Введение, Обзор литературы, Материал и методы, Описание результатов собственных исследований (4 главы), Заключение, Выводы, Практические рекомендации и Список литературы. Текст диссертации изложен на 243 страницах, иллюстрирован 20 таблицами и 7 рисунками, присутствует 1 блок-схема. Список литературы состоит из 316 научных источников, из них на русском языке – 95, на английском - 221. Текст диссертации написан лаконичным языком, легко читается. Материал достаточно иллюстрирован рисунками, таблицами и блок-схемой. Диссертационная работа выполнена на высоком методическом и научном уровне, оформлена в соответствии с требованиями, предъявляемыми к научному изданию.

Обзор литературы - включает анализ современных представлений о биологических детерминантах развития артериальной гипертензии как предиктора ухудшения общего здоровья и качества жизни старшего поколения, саркопении в сочетании с артериальной гипертензией у пациентов старшего возраста. Также в обзоре автор дает информацию о оценивает современное состояние программ реабилитации для лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией. Ахмедов Т.А. приходит к логичному выводу о необходимости выявления биологических маркеров развития саркопении и сочетанной патологии саркопении с артериальной гипертензией. Автором в главе «Обзор литературы», убедительно показан комплекс нерешенных проблем, возникающих при обследовании и реабилитации таких пациентов пожилого возраста.

Вторая глава «Материал и методы» описывает материалы и методы, которые используются в диссертационной работе Ахмедова Т.А. Исследование проводилось с достаточным включением пациентов, что соответствовало цели и задачам исследования - 2145 пациентов, что свидетельствует о возможности обобщения результатов исследования на всю генеральную совокупность такого контингента пациентов. Статистическая обработка данных соответствует цели и задачам исследования. Преимущество работы состоит в полном спектре методов обследования людей пожилого возраста, включающем в себя не только методы клинической медицины, но и методики исследования биологических параметров: биохимические и минеральные анализы, биологически активные вещества, показатели оксидативного статуса и энергетического обмена и т.п.

Первая глава результатов собственных исследований - «Саркопения как часть единого патофизиологического геронтологического континуума» содержит результаты исследования людей с разными функциональными вариантами течения саркопении, а также сочетания саркопении с другими общесоматическими заболеваниями. В результате исследования были выявлены достоверные различия в развитии патологических состояний и

биохимических показателей у пациентов с саркопенией и без признаков саркопении.

Вторая глава «Исследование таргетных лабораторных закономерностей в патофизиологическом геронтологическом континууме у людей с саркопенией» и третья глава «Саркопения как часть единого патофизиологического геронтологического континуума» результатов собственных исследований - содержат результаты проведенных исследований процессов инфламэйджинга, оксидативного статуса, показателей костной активности, элементного обмена, гормонального обмена и состава жировой ткани у лиц пожилого возраста с саркопенией.

По результатам проведенного исследования автором были выделены биологические показатели, ассоциированные с ключевыми процессами патофизиологического геронтологического континуума у людей с саркопенией: фактор некроза опухоли, интерлейкин - 1, интерлейкин - 2, соотношение экспрессии CD4/CD8, С-реактивный белок, глутатион-пероксидаза, свободные жирные кислоты, общий антиоксидантный статус, паратгормон, щелочная фосфатаза, остеокальцин, дезоксиридинолин, кальций, магний, экскреция кальция с мочой, общий тестостерон, прогестерон, соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста, ЛДГ.

В третьей главе результатов собственных исследований «Проявления патофизиологического геронтологического континуума на органном и организменном уровнях» проводится оценка на органном и организменном уровнях при сочетании артериальной гипертензии и саркопении у пациентов пожилого возраста. Были проанализированы показатели, свидетельствующие об прогрессировании процессов, отражающих патологический геронтологический континуум – скорость походки, средняя мышечная сила, индекс жировой массы, индекс тощей массы, индекс массы скелетных мышц, скорость распространения пульсовой волны.

В данной главе также приводятся данные о факторных нагрузках исходов жизни: у пациентов с артериальной гипертензией саркопения имеет

высокую факторную нагрузку на развитие инфаркта миокарда ( $F=+933.1$ ,  $p<0.05$ ), инсульта на протяжении 5 лет ( $F=+916.3$ ,  $p<0.05$ ), нарушения ритма, приводящих к гиподинамии ( $F=+933.1$ ,  $p<0.05$ ), и среднюю факторную нагрузку на снижение степени независимости в повседневной жизни ( $F=+733.1$ ,  $p<0.05$ ).

В шестой главе «Биологическое обоснование целевых программ геронтологической профилактики и реабилитации при саркопении» Ахмедов Т.А. с соавторами исследования при помощи метода компьютерной хемогеномики *in silico* с использованием виртуального скрининга в сервисе прогнозирования спектра активности веществ определил спектр биологических веществ, которые оказывают влияние на выявленные патологические биохимические процессы: казеин; соевый белок; лецитин; мальтодекстрин; калий; магний; кальций; витамин А;  $\beta$ -каротин; витамин Е; витамин D; витамин С; витамин В1; витамин В2; витамин В6; витамин В12; ниацин; фолиевая кислота; пантотеновая кислота; витамин К1; биотин.

Включение в стандартные программы профилактики и реабилитации при саркопении целевой нутритивной поддержки показало снижение содержания провоспалительных маркеров, положительную динамику среди показателей оксидативного статуса в результате реализации программ профилактики и реабилитации. Кроме того, применение разработанной программы целевой реабилитации способствовало улучшению показателей скорости походки, передвижения, устойчивости и качества жизни, связанного со здоровьем.

Диссертационная работа завершается заключением, выводами и практическими рекомендациями, логично вытекающими из основных материалов диссертации.

Выводы диссертационного исследования Ахмедова Т.А. обоснованы и адекватно отражают содержание работы, подчеркивают актуальность проблемы, новизну и значимость полученных результатов. Научная методология, методы и объем выполненного исследования позволил

обосновать основные научные положения диссертационного исследования.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы, а выводы соответствуют поставленным автором задачам.

### **Апробация и реализация работы**

По материалам диссертационной работы опубликовано 46 научных работ, в том числе 25 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования материалов диссертационных исследований, из них 8 статей включены в списки цитирования SCOPUS, 8 статей в других рецензируемых научных изданиях. Получены 3 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 патент на изобретение, 8 учебных изданий. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на 8 научно-практических конференциях и симпозиумах, в том числе 1 на научной конференции с международным участием.

Диссертационная работа Т.А. Ахмедова является темой, выполняемой по основному плану научно-исследовательской работы АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Основные результаты исследования внедрены в деятельность СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» г. Санкт-Петербурга, используются в научно-педагогической деятельности ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (г. Москва), Автономной некоммерческой организации «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология», г. Москва.

## Вопросы и замечания по содержанию диссертации

Принципиальных замечаний к работе нет.

Текст диссертации написан литературным языком, легко читается, изложен последовательно. Однако, следует отметить наличие стилистических погрешностей и опечаток. Определенный интерес имело бы более широкое представление результатов, с точки зрения информации о стандартном отклонении при указании среднего значения показателей, показателей дисперсии, а не ошибки среднего.

В целом общая оценка представленной работы положительная.

Несмотря на многочисленные достоинства диссертации, в процессе знакомства с работой возникли следующие вопросы для дискуссии:

1. Почему в работе Вы ограничились включением пациентов пожилого возраста, не включив более старшие возрастные группы?

2. Известно, что у пациентов пожилого и старческого возраста часто встречается сердечная недостаточность, причины которой могут быть различны. Можно предположить, что саркопения должна чаще встречаться у пациентов с ХСН. Были ли среди пациентов, включенных в группы исследования пациенты с сердечной недостаточностью и какого функционального класса, какова их доля в исследуемых группах? Как были связаны показатели, характеризующие саркопению и поражение органов мишеней при артериальной гипертензии (в том числе, при развитии хронической сердечной недостаточности) с точки зрения патофизиологии и клинических проявлений?

3. Как проводили рандомизацию пациентов в контрольную и основную группы при исследовании эффективности целевых программ геронтологической профилактики и реабилитации при саркопении?

Заданные вопросы не умаляют достоинство настоящего исследования, интересны в плане дискуссии и не влияют на высокую положительную оценку работы.



## Заключение

Диссертационная работа Ахмедова Тимура Артыковича на тему «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией», представляет собой глубокое и обширное исследование, которое по всем критериям соответствует требованиям к работам, выдвигаемым на соискание степени доктора наук, и является самостоятельно выполненным завершённым научным квалификационным исследованием.

В диссертации решена актуальная научно-практическая задача современной геронтологии и гериатрии — выявление механизмов и биологических маркеров, ассоциированных с развитием патологических изменений в организме при старении и определение факторов, ведущих к формированию сочетанной патологии в результате анализа биологических основ развития саркопении с последующим обоснованием таргетных программ профилактики развития саркопении и реабилитации людей пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией.

Диссертация Т.А. Ахмедова выполнена в лаборатории возрастной клинической патологии отдела клинической геронтологии и гериатрии Автономной научной некоммерческой организации высшего образования научно-исследовательского центра «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» и СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» при научном консультировании заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Рыжак Галины Анатольевны.

По новизне и актуальности решаемой проблемы, объёму исследований, методическому уровню анализа и обобщения материала, научной и практической значимости, настоящая диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней...», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от

21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор – Ахмедов Тимур Артыкович - заслуживает присуждения ему ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.31 - геронтология и гериатрия (биологические науки).

**Официальный оппонент -**

доктор медицинских наук (специальность 3.1.20 – кардиология), доцент декан лечебного факультета, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова (ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

Адрес организации:

197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2

Тел.: +7 (812) 702-37-49

e-mail: [fmrc@almazovcentre.ru](mailto:fmrc@almazovcentre.ru)

Веб-сайт: web-сайт: <http://www.almazovcentre.ru>

«16» ноября 2022г.

Г.А. Кухарчик

подпись руки Г.А. Кухарчик заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

«16» ноября 2022 года



А.О. Недошивин

## СОГЛАСИЕ НА ОППОНИРОВАНИЕ

Диссертационной работы, защищаемой в диссертационном совете Д 75.2.020.01 при АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» по защите кандидатских и докторских диссертаций

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3

Специальность диссертационного совета: 3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Я, Кухарчик Галина Александровна, согласна быть официальным оппонентом по диссертации Ахмедова Тимура Артыковича на тему: «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: 3.1.31 Геронтология и гериатрия (биологические науки).

О себе сообщаю следующее:

1. Год рождения: 1967.
2. Гражданство: РФ.
3. Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
4. Адрес места работы, телефон, должность: 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2, 8-921-308-38-93, декан лечебного факультета, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования.
5. Ученая степень, с указанием специальности: доктор медицинских наук, специальность: 14.01.05 – Кардиология.
6. Ученое звание, с указанием специальности: доцент по кафедре внутренних болезней с курсом клинической фармакологии и курсом семейной медицины.
7. Список основных публикаций (6 работ за последние 4 года):
  - 7.1. Гериатрия: Руководство для врачей / Л.П. Хорошнина, Л.И. Аниконова, Г.А. Кухарчик [и др.]; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2019. – 704 с.
  - 7.2. Лавринова, Е.А. Влияние синдрома старческой астении на течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST и исходы у пациентов пожилого и старческого возраста / Е.А. Лавринова, Д.Н.

- Брылякова, Г.А. Кухарчик // Скорая медицинская помощь. – 2020. – Т. 21. – № 2. – С. 48-54.
- 7.3. Лебедева, О.К. Особенности моноцитарного и лимфоцитарного ответа при инфаркте миокарда с явлениями острой сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / О.К. Лебедева, А.И. Ермаков, Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчик // Трансляционная медицина. – 2021. – Т.8. – № 4. – С. 5-16.
- 7.4. Лебедева, О.К. Оценка фенотипа и особенностей воспалительного ответа пациентов разных возрастных групп с сахарным диабетом второго типа и острым инфарктом миокарда / О.К. Лебедева, Г.А. Кухарчик, Л.Б. Гайковая // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – Т.50. – № 4. – С. 31-39.
- 7.5. Шабров, А.В. Кардиологические проявления и осложнения метаболического синдрома / А.В. Шабров, Г.А. Кухарчик // University Therapeutic Journal. – 2021. – Т. 3. – № 3. – С. 77-99.
- 7.6. Лобанова, О.А. Оценка функционального состояния митохондрий мононуклеарных лейкоцитов методом проточной цитометрии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью под влиянием убидекаренона / О.А. Лобанова, Л.Б. Гайковая, В.А. Дадали, А.И. Ермаков, Г.А. Кухарчик // Бюллетень сибирской медицины. 2022. – Т.21. – №2. – С.90-96.

Доктор медицинских наук, доцент \_\_\_\_\_  Г.А. Кухарчик

Подпись д.м.н., доцента Г.А. Кухарчик заверяю

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Д.м.н., профессор



 Недошивин А.О.

«05» 09 2022 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПШОНЕНТЕ

ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, специальность	Ученое звание	Основные работы
Кухарчик Галина Александровна	1967, РФ	Декан лечебного факультета, профессор кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации	Доктор медицинских наук, специальность: – Кардиология	Доцент по кафедре внутренних болезней с курсом клинической фармакологии и курсом семейной медицины	<p>1. Гериатрия: Руководство для врачей / Л. П. Хорошинина, Л. И. Анисимова, Г.А. Кухарчик [и др.]. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2019. – 704 с.</p> <p>2. Лавринова, Е.А. Влияние синдрома старческой астении на течение острого коронарного синдрома без подъема сегмента St и исходы у пациентов пожилого и старческого возраста / Е.А. Лавринова, Д.Н. Брылякова, Г.А. Кухарчик // Скорая медицинская помощь. – 2020. – Т. 21. – № 2. – С. 48-54.</p> <p>3. Лебедева, О.К. Особенности моноцитарного и лимфоцитарного ответа при инфаркте миокарда с явлениями острой сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа / О.К. Лебедева, А.И. Ермаков, Л.Б. Гайкова, Г.А. Кухарчик // Трансслиционная медицина. – 2021. – Т. 8. – № 4. – С. 5-16.</p> <p>4. Лебедева, О.К. Оценка фенотипа и особенностей воспалительного ответа пациентов разных возрастных групп с сахарным</p>

				<p>диабетом второго типа и острым инфарктом миокарда / О.К. Лебедева, Г.А. Кухарчик, Л.Б. Гайковая // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – Т.50. – № 4. – С. 31-39.</p> <p>5. Шабров, А.В. Кардиологические проявления и осложнения метаболического синдрома / А.В. Шабров, Г.А. Кухарчик // University Therapeutic Journal. – 2021. – Т. 3. – № 3. – С. 77-99.</p> <p>6. Лобанова, О.А. Оценка функционального состояния митохондрией мононуклеарных лейкоцитов методом проточной цитометрии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью под влиянием убидекаренона / О.А. Лобанова, Л.Б. Гайковая, В.А. Дадали, А.И. Ермаков, Г.А. Кухарчик // Бюллетень сибирской медицины. 2022. – Т.21. – №2. – С.90-96.</p>
--	--	--	--	--

Ученый секретарь  
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
 Д.М.Н., профессор



Недоложивин А.О.

«05» 09 2022 г.

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАН Москалева Алексея Александровича на диссертацию Ахмедова Тимура Артыковича на тему: «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией», представленной к защите в диссертационный совет Д 75.2.020.01 при Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия.

### Актуальность темы

По последним данным в Российской Федерации распространенность саркопении среди лиц пожилого возраста достигает 22,1%, среди лиц старческого возраста - 35,2%. Несмотря на высокий риск развития инвалидности и снижения качества жизни, саркопения редко становится аспектом для выявления и лечения в настоящее время, а тем более для профилактической медицины и реабилитации. Все большее внимание ученых в России и других странах привлекают гериатрические проблемы, что обусловлено увеличением в популяции количества лиц пожилого возраста. Кроме того, существующая тенденция к увеличению средней продолжительности жизни также влияет на значимость геронтологии как важного раздела биологии человека.

Саркопения является важной составляющей частью физического компонента синдрома старческой астении. При этом часто у пожилых людей встречается патофизиологический континуум, сочетающий артериальную гипертензию и саркопению. Гиподиагностика данного патологического состояния является до сих пор актуальной проблемой.

Поэтому проведение дополнительных научных исследований, анализирующих ассоциацию саркопении с соматической патологией, с целью профилактики или реабилитации лиц, у которых она уже развилась, является актуальной и важной задачей.

Истощение адаптационных и компенсаторных ресурсов, инволюционные изменения всех органов и систем при саркопении в сочетании с патологией сердечно-сосудистой системы – артериальной

гипертензии, приводят к изменению и утяжелению классического течения биологических и патофизиологических процессов у людей пожилого и старческого возраста.

Таким образом, диссертационная работа Т.А. Ахмедова, посвященная определению биологических маркеров развития саркопении, а также научному обоснованию таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией, имеет несомненное научное и практическое значение.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется методически грамотным построением работы. В исследование были включены 2145 пациентов, пожилого возраста методом случайного отбора из обратившихся амбулаторно пациентов в течение 2012-2021 гг. Все люди были в возрасте от 65 до 74 лет (средний возраст  $68,7 \pm 1,2$  года, мужчин – 1133 чел., женщин – 1012 чел.). Исследование состояло из трех этапов. Первый этап (2145 пациентов пожилого возраста) включал в себя исследование сочетания саркопении и артериальной гипертензии в патофизиологическом геронтологическом континууме. На втором этапе (402 человека, участвовавших на первом этапе) проводилось изучение закономерностей изменений на молекулярном, тканевом, органном и организменном уровнях при патофизиологическом геронтологическом континууме. Третий этап включал биологическое обоснование таргетных программ профилактики развития саркопении и реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией (61 человек из группы 2го этапа). Дизайн исследования соответствует поставленным целям и задачам. Автором проведен подробный анализ литературы с сопоставлением трудов отечественных и зарубежных ученых. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы и логически вытекают из полученных результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Исследование проведено на достаточном объеме материала. Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Ахмедовым Т.А., не вызывает сомнений.



## Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Автором были использованы современные методы сбора и обработки исходной информации с обоснованием объекта информации. Обработка полученных результатов осуществлялась адекватными методами математической статистики - был проведен расчет средних абсолютных и относительных величин с расчетом ошибки средней; выполнена оценка значимости различий двух совокупностей с применением критерия t Стьюдента (разность показателей считалась достоверной при  $t > 2$ ,  $p < 0,05$ ).

Проанализировано 316 источников литературы, из них 95 отечественных и 221 иностранных. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации обоснованы достоверными результатами исследования. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Диссертационное исследование проводилось на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница № 2» и Автономной научной некоммерческой организации высшего образования Научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии». Принципиально новым в рецензируемой работе является определение биологических маркеров развития саркопении у лиц пожилого возраста. Кроме того, доказана биологическая целесообразность применения таргетных программ нутритивной реабилитации при сочетании саркопении и артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста.

Автором впервые было показано, что наиболее частым вариантом патофизиологического геронтологического континуума у лиц пожилого возраста является сочетание саркопении и артериальной гипертензии, что приводит к снижению как качества жизни людей, так и увеличению риска осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Доказана причинно-следственная связь между явлениями инфламэйджинга и нарушением системы иммуноэндокринных взаимодействий между костной, мышечной и жировой тканями.

Кроме того, доказан положительный эффект внедрения оптимизированных на основе проведенных исследований таргетных программ профилактики развития саркопении и реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией, что подтверждалось

снижением выраженности оксидативного стресса и процессов инфламэйджинга.

Впервые было показано, что в результате применения таргетных программ через 3 месяца достоверно улучшаются показатели инфламэйджинга: снижаются уровни фактора некроза опухоли в 1,4 раза, провоспалительного интерлейкина-1-бета в 1,5 раза, повышается уровень противовоспалительного интерлейкина-4 в 1,4 раза.

Впервые выявлена индуцированная применением таргетных программ нутритивной поддержки протекция оксидативного статуса, что выражается в снижении уровня глутатион-пероксидазы в эритроцитах в 1,4 раза, уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови в 1,6 раз.

Кроме того, установлена значимая корреляция между применением таргетных программ профилактики и реабилитации при сочетании артериальной гипертензии и саркопении у лиц пожилого возраста и улучшением биологических функций организма: повышение двигательной активности на 39,1%, повышение степени самообслуживания на 19,6% у лиц пожилого возраста через 3 месяца применения таргетных программ нутритивной поддержки.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные в настоящем исследовании результаты, позволили обосновать включение в программы геронтологической профилактики и реабилитации при саркопении таргетного нутритивного сопровождения у лиц пожилого возраста.

Автором впервые показано подавление процессов оксидативного стресса, уменьшение выраженности инфламэйджинга, активация энергетического обмена, подавление продукции патологически активных биологических молекул адипоцитами у лиц, получивших таргетную нутритивную поддержку, что привело к улучшению показателей мышечной функции на органном уровне, а на организменном – к улучшению показателей скорости походки, передвижения, устойчивости и качества жизни, связанного со здоровьем.

По результатам исследования разработана программа нутритивной поддержки и геронтологической профилактики и реабилитации лиц пожилого возраста, страдающих саркопенией. Данная программа включает перечень биологически активных веществ, получение которых снижает риск

развития саркопении на 19,5% через 3 месяца от начала проведения профилактики.

Ахмедовым Т.А. установлено, что выявляемые при проведении ИФА-тестирования в сыворотке крови людей пожилого возраста снижения концентраций гормонов (тестостерон и прогестерон) можно рассматривать как факторы риска развития саркопении.

### **Оценка структуры и содержания диссертации**

Диссертация изложена на 243 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, 4-х глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, списка сокращений и условных обозначений. Во введении сформулированы актуальность темы диссертации, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, материалы и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов. В обзоре литературы автор представляет теоретико-методический анализ, посвященный проблеме развития саркопении, а также реабилитации лиц пожилого возраста, страдающих сочетанной патологией саркопенией и артериальной гипертензией, и в частности, описываются наиболее актуальные сложности в обследовании биологических функций людей пожилого возраста.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описан дизайн исследования. Разделы логично связаны между собой, все методики изложены грамотным научным языком, обосновано их использование. Результаты собственных исследований изложены последовательно в соответствии с поставленными задачами. Применены адекватные статистические методы. В седьмой главе «Заключение» обобщены и проанализированы результаты собственных исследований. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Работа иллюстрирована 20 таблицами, 7 рисунками и 1 блок-схемой. Диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствии с требованиями ГОСТ. Автореферат полностью соответствует содержанию

диссертации.

По теме диссертации опубликовано 46 оригинальных научных работ в зарубежных и отечественных журналах, включая 25 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований, и 8 статей в других рецензируемых научных изданиях. Получены 4 свидетельства о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 патент на изобретение, 8 учебных изданий.

Принципиальных замечаний к работе нет, но можно отметить орфографические и стилистические ошибки в оформлении работы. В процессе знакомства с диссертацией возникли вопросы, имеющие дискуссионный и уточняющий характер:

1. С чем может быть связано снижение уровня соматостатина и инсулиноподобного фактора роста на фоне дисфункции жировой ткани у лиц пожилого возраста?

2. Почему, на Ваш взгляд, применение биологических лабораторных маркеров саркопении особенно важно у лиц пожилого возраста?

### **Заключение**

Диссертационное исследование Ахмедова Тимура Артыковича на тему «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование целевых программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией», выполненное при научном консультировании заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Рыжак Галины Анатольевны, представленное к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия, является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной для геронтологии и гериатрии научной проблемы, а именно: выявление особенностей патофизиологического геронтологического континуума при саркопении с последующим биологическим обоснованием целевых программ профилактики развития саркопении и реабилитации людей пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных

исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. №1024, от 01.10.2018 г. №1168, от 11.09.2021 г. № 1539), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.1.31 – геронтология и гериатрия (биологические науки).

Официальный оппонент:

заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»,  
член-корреспондент (03.02.07 – генетика),  
профессор (03.02.08 - экология),  
доктор биологических наук

Моск

А.А. Москалев

«18» нояб. 2022 г.

Подпись член-корр. РАН, д.б.н., проф. А.А. Москалева заверяю:

Подпись (и) <u>А.А. Москалев</u>	
завещаю.	
Ведущий документовед Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»	
<u>О.Л. Заболоцкая</u>	
«18» <u>ноября</u> 20 <u>22</u> г.	

Адрес организации: 167982, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, 28.

Сайт организации : [www.ib.komisc.ru](http://www.ib.komisc.ru).

E-mail: [amoskalev@list.ru](mailto:amoskalev@list.ru). Телефон: +7 (8212) 31-28-94.

## СОГЛАСИЕ НА ОППОНИРОВАНИЕ

Диссертационной работы, защищаемой в диссертационном совете Д  
75.2.020.01 при АННО ВО НИЦ «Санкт-Петербургский институт  
биорегуляции и геронтологии» по защите кандидатских и докторских  
диссертаций

197110, Санкт-Петербург, пр. Динамо, д.3

Специальность диссертационного совета: 3.1.31 – геронтология и гериатрия  
(биологические науки).

Я, Москалев Алексей Александрович, согласен быть официальным оппонентом по диссертации Ахмедова Тимура Артыковича на тему: «Биологические маркеры развития саркопении и обоснование таргетных программ для реабилитации лиц пожилого возраста с саркопенией и артериальной гипертензией», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности: 3.1.31 Геронтология и гериатрия (биологические науки).

О себе сообщаю следующее:

1. Год рождения: 1976.
2. Гражданство: РФ.
3. Место работы: Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (ИБ Коми НЦ УрО РАН) – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук».
4. Адрес места работы, телефон, должность: 167982, Россия, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, д.28, 8-8212-31-28-94, заведующий лабораторией геропротекторных и радиопротекторных технологий.
5. Ученая степень, с указанием специальности: доктор биологических наук, специальность: 03.02.08 – Экология, член-корреспондент РАН по специальности 03.02.07 – Генетика.
6. Ученое звание, с указанием специальности: профессор по специальности 03.02.08 – Экология.
7. Список основных публикаций (6 работ за последние 3 года):
  - 7.1. Основные причины снижения качества жизни у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и острым инфарктом миокарда / Ю.А. Лутай, С.И. Корнеева, А.А. Москалев [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 4. – С. 185-194.
  - 7.2. Лутай, Ю. А. Изменение липидного и углеводного обмена у пациентов с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом в пожилом возрасте /

Ю. А. Лутай, В.И. Коломиец, А. А. Москалев // Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27. – № 1-2. – С. 10-14.

7.3. Психологический континуум пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина / Н.М. Агарков, О.И. Охотников, А.А. Москалев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 3. – С. 36-41.

7.4. Клинические гериатрические синдромы как индикатор индивидуальной жизнеспособности / С.И. Корнеева, В.И. Коломиец, А.А. Москалев [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 1. – С. 235-244.

7.5. Психологический статус пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии / Н.М. Агарков, О.И. Охотников, А.А. Москалев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – № 2(74). – С. 59-66.

7.6. Современные подходы диагностики и коррекции биомаркеров старения / И.Р. Гильмутдинова, И.С. Кудряшова, А.А. Москалев [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 96-102.

Член-корреспондент РАН,  
доктор биологических наук,  
профессор

Москва А.А. Москалев

Подпись член-корр. РАН, д.б.н., проф. Москалева А.А. заверяю



*[Handwritten signature]*

Г.А. Литвиненко

«05» 09 2022 г.

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОПОНЕНТЕ


ФИО	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Ученая степень, специальность	Ученое звание	Основные работы
Москалев Алексей Александрович	1976, РФ	Заведующий лабораторией геронпротекторных и радиопротекторных технологий. Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (ИБ Коми НЦ УРО РАН) – обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр научный центр Уральского отделения	Доктор биологических наук, специальность: 03.02.08 – Экология	Профессор по специальности 03.02.08 – Экология	<p>1. Основные причины снижения качества жизни у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и острым инфарктом миокарда / Ю. А. Дутай, С. И. Корнеева, А.А. Москалев [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 4. – С. 185-194.</p> <p>2. Дутай, Ю. А. Изменение липидного и углеводного обмена у пациентов с инфарктом миокарда и метаболическим синдромом в пожилом возрасте / Ю. А. Дутай, В. И. Коломиец, А. А. Москалев // Клиническая геронтология. – 2021. – Т. 27. – № 1-2. – С. 10-14.</p> <p>3. Психологический континуум пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии фиксированной комбинацией амлодипина, лизиноприла и розувастатина / Н. М. Агарков, О. И. Охотников, А.А. Москалев [и др.] // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – № 3. – С. 36-41.</p> <p>4. Клинические гериагтрические синдромы как индикатор индивидуальной жизнеспособности / С. И. Корнеева, В. И. Коломиец, А.А. Москалев [и др.] //</p>



		<p>Российской академии наук»</p>		<p>Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2021. – № 1. – С. 235-244.</p> <p>5. Психологический статус пожилых пациентов, страдающих артериальной гипертензией при метаболическом синдроме, на фоне хронотерапии / Н. М. Агарков, О. И. Охотников, А.А. Москалев [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2021. – № 2(74). – С. 59-66.</p> <p>6. Современные подходы диагностики и коррекции биомаркеров старения / И.Р. Гильмутдинова, И.С. Кудряшова, А.А. Москалев [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2021. – Т. 20. – № 6. – С. 96-102.</p>
--	--	----------------------------------	--	--

И.В. Ученого секретаря  Мигдобец М.И.

«05» 09 2022 г.

Подпись (И)  заверено.  
 Ведущий документовец Института биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального исследовательского центра "Комплексные научные федеральные исследовательского центра "Комплексный центр Уральского отделения Российской академии наук" Г.А. Дитвиненко  
 «05» 09 2022 г.

