

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Бирюковой Елены Валерьевны на диссертационную работу Браиловой
Наталии Васильевны на тему: «Взаимосвязь состояния сосудистой стенки,
углеводного обмена и биологии теломер», представленной на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 –
кардиология, 14.01.02 – эндокринология**

Актуальность темы

Стремительное увеличение числа больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2), приводящее к увеличению развития сердечно-сосудистых заболеваний и риску ранней смертности свидетельствует об актуальности проблемы ранней диагностики сосудистых изменений у таких пациентов. Своевременное выявление сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 2 позволяет не только улучшить качество жизни, но и увеличить ее продолжительность. При этом развитие и прогрессирование диабетических сосудистых осложнений у пациентов при схожем удовлетворительном течении СД 2 происходит часто с разной скоростью.

Представляется актуальным изучение у пациентов с СД 2 и небольшой продолжительностью заболевания дополнительных предикторов развития ССЗ, связанных со структурно-функциональными изменениями сосудов на доклинической стадии атеросклероза, когда еще не закреплены окончательно патологические сдвиги и не упущено время для вмешательств. Изучение взаимосвязей биомаркера клеточного старения – длины теломер лейкоцитов и показателя пролиферативной активности клеток – активности теломеразы, с различными показателями состояния сосудистой стенки и углеводного обмена дает возможность выявить среди пациентов с СД 2 группу повышенного риска развития сосудистых нарушений на доклиническом этапе ССЗ, в которой необходима более активная терапевтическая тактика.

В последние годы увеличилось внимание к определению вариабельности гликемии у пациентов с СД, как фактору, ведущему к ухудшению прогноза СД 2. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между вариабельностью гликемии и сосудистыми осложнениями, интенсивно изучаются. Однако мало данных относительно связи показателей вариабельности гликемии с состоянием сосудистой стенки, длиной теломер и активностью теломеразы у пациентов с СД 2. Исследования в этой области позволят улучшить оценку сердечно-сосудистого риска и приблизить нас к персонализированному подходу к пациенту в выборе лечебной тактики, что должно способствовать снижению инвалидизации и смертности от ССЗ в будущем.

Научная новизна полученных результатов исследования, выводов и практических рекомендаций

Несомненным преимуществом данного исследования является всесторонний подход к изучению системы «теломеры-теломераза» у пациентов с СД 2 и определение заинтересованности метаболических нарушений, факторов хронического воспаления, окислительного стресса, параметров сосудистой стенки, ухудшении биологии теломер у пациентов без клинических проявлений ССЗ в зависимости от наличия СД 2.

Впервые показан вклад гипергликемии, вариабельности гликемии в ухудшение состояния теломер. Выявлены обратные связи длины теломер лейкоцитов с нарушениями углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак, HbA_{1c}, индексом НОМА). В работе установлено укорочение длины теломер лейкоцитов и снижение активности теломеразы у пациентов с СД 2 по сравнению с пациентами без него.

Проведен детальный анализ параметров вариабельности гликемии при небольшой длительности СД 2. Крайне интересны данные, касающиеся связи вариабельность гликемии с субклиническим атеросклерозом. Впервые

установлена независимая обратная взаимосвязь вариабельности гликемии с длиной теломер лейкоцитов.

Впервые показано, что сосудистые нарушения, степень выраженности хронического воспаления и окислительного стресса минимальны у пациентов с СД 2 и длинными теломерами и сравнимы с показателями у здоровых людей. Оригинальными являются данные о том, что более жесткая сосудистая стенка независимо связана с более низкой активностью теломеразы.

Проведенное исследование без сомнения обладает научной новизной. Полученные данные расширили представления о механизмах развития сосудистых нарушений у пациентов с СД 2 и позволили сформулировать выводы и практические рекомендации, значимые для клинической практики. Результаты проведенного исследования являются научной базой для дальнейших исследований по изучению биологии теломер у пациентов с СД 2.

Практическая значимость исследования

Практическая значимость проведенного исследования не вызывает сомнений. Результаты настоящей работы позволяют оценивать длину теломер лейкоцитов как новый ранний биомаркер сосудистых нарушений у больных СД 2, включая эндотелиальную дисфункцию, сосудистую жесткость, субклинический атеросклероз. Суточное мониторирование глюкозы с определением показателей вариабельности гликемии может быть рекомендовано для оценки риска субклинического атеросклероза у пациентов с СД 2.

Оценка длины теломер лейкоцитов и показателей вариабельности гликемии позволит выделять группу риска развития ССЗ, требующую более активного обследования и жёсткого контроля гликемии, что обеспечит персонализированный подход к профилактике сердечно-сосудистых нарушений у больных СД 2.

На основании изучения системы «теломеры-теломераза» и анализа взаимосвязей с нарушениями углеводного обмена, состоянием сосудистой стенки очевидно, что изолированное снижение уровня гликемии без сопутствующего улучшения чувствительности к инсулину, уменьшения вариабельности гликемии недостаточно для профилактики ССЗ.

Работа вносит вклад в определение новых потенциальных мишеней для профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2.

Научная обоснованность и достоверность положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем исследования представляется достаточным для получения достоверных данных. Необходимо отметить, что это одна из первых работ, изучающих систему «теломеры-теломераза» с участием большой выборки - включено 189 пациентов с СД 2 и без СД. Автором проведен детальный обзор современной литературы, отражающий состояние изучаемой проблемы. Диссертационная работа оформлена традиционно, изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и списка сокращений, содержит 43 таблицы и 6 рисунков. Список литературы включает 9 отечественных и 329 зарубежных источников.

Достоверность исследования подтверждена проведенной статистической обработкой материала с использованием адекватных статистических методик. Проведен глубокий анализ полученных результатов и их сопоставление с данными литературы. Научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, логично вытекают из полученных результатов и отражают суть проведенного исследования.

Основные положения и материалы диссертации широко представлены в научной печати: опубликовано 20 работ в отечественных и зарубежных научных

изданиях, из них 7 статей – в научно-практических журналах, рекомендованных ВАК.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования.

Замечания к диссертации носят в основном редакционный характер и не влияют на общую положительную оценку работы. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет.

В рамках научной дискуссии хотелось бы уточнить следующее:

- изучали ли Вы связь окружности талии, как клинического маркера инсулинорезистентности, и длины теломер лейкоцитов?
- могут ли какие-либо вмешательства (нефармакологические или фармакологические) у пациентов с СД 2 улучшить состояние теломер?
- какие сахароснижающие препараты потенциально могут оказывать положительное влияние на биологию теломер и активность теломеразы или в целом достаточно снижения гликемии до целевой независимо от механизма действия препарата?
- что Вы думаете по поводу возможного влияния нарушения функционирования системы «теломеры-теломераза» на секреторную активность бета-клеток поджелудочной железы?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Браиловой Наталии Васильевны на тему «Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, углеводного обмена и биологии теломер», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – «кардиология», 14.01.02 – «эндокринология», является законченным, научно-квалификационным исследованием, выполненным с помощью современных методических подходов, в котором содержится решение

актуальной научной задачи по определению факторов, связанных с сосудистыми изменениями на доклинической стадии заболевания у пациентов с СД 2, что имеет существенное значение для профилактической медицины.

Диссертационная работа Браиловой Н.В. соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – «кардиология», 14.01.02 – «эндокринология».

Официальный оппонент:

профессор кафедры эндокринологии и диабетологии
ФГБОУ ВО «Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Бирюкова Елена Валерьевна

Подпись официального оппонента, д.м.н. профессора Бирюковой Е.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

«22» сентября 2017 г.

Контактная информация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Телефон: +7(495)6096700; e-mail: msmsu@msmsu.ru

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 **Браиловой Наталии Васильевны** на тему: «Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, углеводного обмена и биологии теломер» по двум специальностям: 14.01.05 – кардиология, медицинские науки, 14.01.02 – эндокринология, медицинские науки

Фамилия, Имя, Отчество (полностью), дата рождения, гражданство	Ученая степень, наименование отрасли науки, научная специальность, по которой защищена диссертация, ученое звание (при наличии)	Полное название организации, являющейся основным местом работы официального оппонента (на момент предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Бирюкова Елена Валерьевна, 21.10.1963, Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.01.02 – эндокринология, медицинские науки, профессор	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медицинский стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации	профессор кафедры эндокринологии и диабетологии	1. Бирюкова, Е.В. Сахарный диабет 2 типа: от сахароснижающей терапии к предотвращению развития осложнений / Е.В. Бирюкова // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. - 2014. - №5 (46). –С. 16-21. 2. Бирюкова, Е.В. Самоконтроль гликемии – действенная мера профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом / Е.В. Бирюкова // Медицинский совет. - 2014. - № 12. - С. 111-115.

			<p>3. Бирюкова, Е.В. Метформин – от терапии метаболического синдрома к профилактике сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний / Е.В. Бирюкова // <i>Consilium Medicum.</i> - 2013. - Т. 15, № 10. - С. 144-149.</p> <p>4. Бирюкова, Е.В. Самоконтроль – дополнительный фактор снижения риска развития осложнений при сахарном диабете / Е.В. Бирюкова, М.А. Гарбузова // <i>Справочник поликлинического врача.</i> - 2013. - № 2. - С. 47-50</p> <p>5. Бирюкова, Е.В. Современная модель прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом 2-го типа / Е.В. Бирюкова // <i>Терапевтический архив.</i> - 2012. - Т. 84, № 10. - С. 98-102.</p> <p>6. Бирюкова, Е.В. Как преодолеть последствия гипергликемической памяти? / Е.В. Бирюкова // <i>Фарматека.</i> - 2012. - № 3. -</p>
--	--	--	--

				<p>С. 58-62. 7. Бирюкова, Е.В. Как эффективно управлять двумя основными дефектами при сахарном диабете 2 типа? / Е.В. Бирюкова, М.Б. Анциферов // Фарматека. - 2012. - № 3. - С. 43-48.</p>
--	--	--	--	--

Официальный оппонент,
профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор
127473, г. Москва, ул. Делегатская, дом 20, стр. 1
тел.: +7(495)-609-67-00; e-mail: msmsu@msmsu.ru



Бирюкова Елена Валерьевна

« 09 » июня 2017 г.

Подпись официального оппонента, д.м.н., профессора Бирюковой Е.В. удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович

