

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Орловой Яны Артуровны на диссертацию Браиловой Наталии Васильевны на тему: «Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, углеводного обмена и биологии теломер», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.05 – «кардиология», 14.01.02 – «эндокринология».

### *Актуальность исследования*

Нарушение углеводного обмена может не только отягощать течение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), но и быть одним из факторов риска их развития. В связи с этим, поиск специфических механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у лиц с СД 2 типа является актуальной задачей. Полученные данные могут стать основой для разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению и повышению эффективности профилактических мероприятий.

Важным является проведенное в диссертационной работе изучение взаимосвязей ускоренных изменений структуры и функции сосудистой стенки у пациентов с СД 2 типа и процессов репликативного клеточного старения (длины теломер и активности теломеразы). Полученные в работе данные, позволяющие предположить длину теломер в качестве раннего маркера сосудистых нарушений у больных СД 2 типа, создают предпосылки для больших проспективных исследований в будущем и вносят вклад в развитие персонализированной медицины. Более глубокое изучение длины теломер и активности теломеразы у лиц с СД 2 типа может привести к внедрению в практику новых мишеней для фармакологического воздействия с целью профилактики сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с СД 2 типа. В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Браиловой Н.В. является актуальной и значимой, как для науки, так и для клинической медицины.



### *Научная новизна и практическая значимость исследования*

В результате проведенной работы впервые в России были оценены взаимосвязи между параметрами состояния сосудистой стенки, показателями углеводного обмена и длиной теломер, активностью теломеразы у пациентов без клинических проявлений ССЗ при наличии СД 2 типа и без нарушений углеводного обмена. В исследовании выявлена связь длины теломер лейкоцитов с изменениями сосудистой стенки. Наличие коротких теломер предполагает увеличение риска выявления эндотелиальной дисфункции, повышенной сосудистой жесткости и толщины комплекса интима-медиа у пациентов с СД 2 типа и повышенной сосудистой жесткости у пациентов без СД независимо от показателей углеводного обмена и факторов сердечно-сосудистого риска. Впервые показано, что у лиц с длинными теломерами, напротив, наличие СД 2 типа не ассоциировано с изменениями сосудистой стенки, повышенным окислительным стрессом и хроническим воспалением. Впервые установлена связь активности теломеразы с сосудистой жесткостью независимо от наличия СД.

Полученные результаты позволяют рассматривать длину теломер лейкоцитов в качестве потенциально раннего маркера сосудистых изменений у пациентов с СД 2 типа и без СД и определяют необходимость дальнейшего изучения роли длины теломер и активности теломеразы в развитии ССЗ у лиц с СД 2 типа и без СД, а также использование длины теломер для совершенствования первичной профилактики сердечно-сосудистых нарушений.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений. Обследовано достаточное количество пациентов (n=189), адекватно разработан протокол исследования и четко определены критерии включения и исключения. В работе были



использованы современные методы исследования (определение длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени; оценка сосудистой жесткости методом апplanationной тонометрии; определение вариабельности гликемии с помощью системы непрерывного мониторинга глюкозы).

Статистический анализ данных проводился с использованием современных методов математической статистики. Обсуждение собственных результатов исследования представлено в сопоставлении с ранее опубликованными данными. Выводы и рекомендации соответствуют поставленным цели и задачам и вытекают из полученных результатов исследования.

### *Общая оценка структуры и содержания работы*

Диссертация Браиловой Н.В. изложена на 150 страницах печатного текста, содержит 43 таблицы и 6 рисунков. Работа состоит из стандартных разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы, включающий в себя 338 публикаций.

Во введении диссертационной работы автором достаточно обоснована актуальность темы, научная новизна исследования и практическая значимость. Цель диссертационного исследования сформулирована четко, задачи соответствуют цели исследования и отражают суть проведенной работы. Положения, выносимые на защиту, отражают основные моменты научного исследования и соответствуют цели и задачам исследования.

В обзоре литературы представлены современные данные о показателях состояния артериальной стенки, в том числе сосудистой жесткости, в зависимости от наличия СД 2 типа. Доступно изложены данные о маркерах клеточного старения – длине теломер и активности теломеразы. Проведен анализ публикаций последних лет по вопросам роли длины теломер и активности теломеразы в развитии



сосудистых изменений у пациентов с СД 2 типа и без СД. Обоснована актуальность проведенного исследования.

При описании материалов и методов исследования подробно описан дизайн исследования, в том числе скрининг участников исследования, критерии включения и исключения; методы статистической обработки полученных данных. Основные методы обследования, как лабораторные, так и инструментальные, изложены подробно и доступно. Методики, использованные в работе, современны, обоснованы и адекватны поставленным задачам.

В главе, посвященной результатам исследования, представлена клиническая характеристика участников исследования. Проведен анализ большого количества данных, полученных на всех этапах исследования. Глава иллюстрирована таблицами и рисунками, облегчающими восприятие материала. Описана взаимосвязь параметров сосудистой стенки с различными показателями углеводного обмена у пациентов с СД 2 типа и без СД. Продемонстрировано укорочение теломер и снижение активности теломеразы у пациентов с СД 2 типа в сравнении с пациентами без диабета.

Подробно изучена взаимосвязь длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы с показателями сосудистой стенки. Проведенные многофакторный линейный и логистический регрессионный анализы позволили установить наличие независимой отрицательной связи длины теломер с артериальной жесткостью, субклиническим атеросклерозом и эндотелиальной дисфункцией у пациентов с СД 2 типа и с сосудистой жесткостью у пациентов без СД и наличие независимой связи активности теломеразы с сосудистой жесткостью. Важным результатом явилось то, что у пациентов с СД 2 типа при наличии длинных теломер сосудистые изменения, показатели хронического воспаления и окислительного стресса были сравнимы с показателями у пациентов без СД, и, возможно, длинные теломеры оказывают защитное действие в отношении ускоренных изменений сосудистой стенки у пациентов с СД 2 типа.

Обсуждение результатов исследования включает оценку полученных данных и их сравнительный анализ с результатами зарубежных авторов. Анализ полученных результатов позволил автору выдвинуть предположение о том, что длина теломер лейкоцитов может быть рекомендована в качестве нового фактора позволит обеспечить персонализированный подход к профилактике ССЗ.

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

Автореферат и опубликованные работы отражают основные результаты диссертационного исследования.

Обращают на себя некоторые неточности в формулировках. Так, например, активность теломераз названа генетическим маркером, которым она по сути не является. Данные поперечного исследования не дают достаточных оснований рекомендовать длину теломер в качестве нового фактора стратификации риска сосудистых нарушений у лиц с СД 2 типа (Практические рекомендации). Эти замечания не носят принципиального характера и не снижают безусловной научной ценности представленной работы.

### *Заключение*

Диссертационная работа Браиловой Наталии Васильевны, выполненная на тему «Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, углеводного обмена и биологии теломер», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – кардиология», 14.01.02 – «эндокринология», является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, решающей важные научно-практические задачи медицины по выявлению ранних маркеров сосудистых нарушений у пациентов с СД 2 типа и без СД с целью персонализации подходов к первичной профилактике ССЗ. Работа Браиловой Н.В. по актуальности, научной и практической ценности



полностью соответствует требованиям, предъявляемым пунктом 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 медицинских наук, а ее автор, Браилова Наталия Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.05 – «кардиология», 14.01.02 – «эндокринология».

**Официальный оппонент:**

Заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний  
обособленного подразделения Медицинский  
научно-образовательный центр ФГБОУ ВО  
«Московский государственный университет  
имени М.В. Ломоносова»,  
доктор медицинских наук

Орлова Яна Артуровна

119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корп. 10;  
+7(495)-531-27-43; YAOrlova@mc.msu.ru

Подпись официального оппонента, д.м.н. Орловой Я.А. заверяю:

Зам. директора по научно-образовательной работе  
обособленного подразделения Медицинский  
научно-образовательный центр  
ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,  
кандидат медицинских наук



Акопян Жанна Алексеевна

«26» сентября 2017 г.

## В диссертационный совет Д 208.016.01

при ФГБУ «Государственный научный 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 представления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент представления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Орлова Яна Артуровна, 14.07.1966, Российская Федерация	доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, медицинские науки	обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»	Заместитель директора по поликлинической работе	<p>1. Васюк, Ю.А. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жёсткости в клинической практике / Ю.А. Васюк, С.В. Иванова, Е.Л. Школьник, Ю.В. Котовская, В.А. Милягин, В.Э. Олейников, Я.А. Орлова, Сумин А.Н. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 4-19.</p> <p>2. Орлова, Я.А. Ограничение калорийности пищи – ключ к профилактике сосудистого</p>

<p>старения / Я.А. Орлова // Системные гипертензии. – 2015. – № 2. – С. 89-95.</p> <p>3. Рябцева, О.Ю. Состояние сосудистой стенки у женщин в постменопаузе с гипотиреозом и артериальной гипертонией / О.Ю. Рябцева, Я.А. Орлова, З.Н. Бланкова, Т.Е. Чазова, Ф.Т. Агеев //</p> <p>Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, N 10. – С. 64-69.</p> <p>4. Агеев, Ф.Т. Механизмы формирования кальцификации артерий / Ф.Т. Агеев, И.В. Барина, Е.М. Середина, Я.А. Орлова, А.Е. Кузьмина // Кардиологический вестник. – 2012. – № 2. – С. 57-63.</p> <p>5. Михайлов, Г.В. Сердечно-сосудистое сопряжение: клиническое значение, методы оценки и возможности медикаментозной коррекции / Г.В. Михайлов, Я.А. Орлова, Ф.Т. Агеев // Сердечная</p>				<p>недостаточность. – 2012. – Т. 13, №2 – С. 111-117.</p> <p>6. Орлова Я.А. Жесткость артерий как предиктор</p>
--	--	--	--	---



				сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца / Я.А. Орлова, Ф.Т. Агеев // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82, № 1. – С. 68-73.
--	--	--	--	---

Официальный оппонент,  
 Зам. директора по поликлинической работе  
 Медицинского научно-образовательного  
 центра ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,  
 доктор медицинских наук  
 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект, дом 27, корп. 10;  
 +7(495)-531-27-43; [YAOglowa@mc.msu.ru](mailto:YAOglowa@mc.msu.ru)



Орлова Яна Аргуровна

« *27 апреля* » 2017 г.

Подпись официального оппонента д.м.н. Орловой Я.А. заверяю:

Зам. директора по учебной и научной работе  
 Медицинского научно-образовательного  
 центра ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова,  
 кандидат медицинских наук




Акопян Жанна Алексеевна