

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.016.01  
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО  
УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ  
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 18.10.2017 г, № 10

О присуждении Браиловой Наталии Васильевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, углеводного обмена и биологии теломер» по двум специальностям: 14.01.05 (кардиология), 14.01.02 (эндокринология) принята к защите 06.06.2017 г., протокол № 06 диссертационным советом Д 208.016.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России – ныне ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 105/нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Браилова Наталия Васильева, 1983 года рождения, в 2006 году окончила ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (г. Нижний Новгород), с 12.2011 г. по 03.2017 г. работала в

должности младшего научного сотрудника отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России, с 04.2017 г. – младший научный сотрудник лаборатории возрастных метаболических эндокринных нарушений обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по настоящее время.

Диссертация выполнена в отделе изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

**Научные руководители** – доктор медицинских наук, профессор Ткачева Ольга Николаевна, директор обособленного структурного подразделения «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Шестакова Марина Владимировна, директор Института диабета, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук Орлова Яна Артуровна – заведующий отделом возраст-ассоциированных заболеваний обособленного подразделения Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (г. Москва), и

доктор медицинских наук, профессор Бирюкова Елена Валерьевна – профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО

«Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация** – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем положительном заключении, составленном доктором медицинских наук, профессором Терещенко Сергеем Николаевичем – заведующим кафедрой кардиологии и доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки РФ Аметовым Александром Сергеевичем – заведующим кафедрой эндокринологии, указала, что диссертация Браиловой Наталии Васильевны «Взаимосвязь состояния сосудистой стенки, углеводного обмена и биологии теломер», является законченной, научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – определение новых факторов стратификации сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета с целью улучшения подходов к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), что имеет существенное значение для практической медицины. Диссертационная работа полностью соответствует критериям, установленным п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. от 21.04.2016. № 335, от 02.08.2016. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям: 14.01.05 – «кардиология», 14.01.02 – «эндокринология».

Соискатель имеет 33 опубликованные работы, в том числе 20 по теме диссертации (из них – 8 опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 12 работ – тезисы в материалах всероссийских и зарубежных конгрессов и научно-практических конференций). В 9 публикациях соискатель является

первым автором. Авторский вклад во всех работах – более 70%, общий объем научных публикаций – 77 страниц.

Все заявленные Браиловой Наталией Васильевной научные работы по теме диссертации являются подлинными, подготовлены при ее личном участии, и на момент представления диссертации к защите опубликованы в печатных изданиях, отражают результаты проведенного диссертационного исследования; достоверность сведений о публикациях подтверждается представленными ксерокопиями.

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Браилова Н.В., Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Шестакова М.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Плохова Е.В., Пыхтина В.С., Выгодин В.А., Бойцов С.А. Длина теломер, активность теломеразы и механизмы их изменения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62, №1. – С. 16-24.

2. Стражеско И.Д., Ткачева О.Н., Акашева Д.У., Дудинская Е.Н., Агальцов М.В., Кругликова А.С., Браилова Н.В., Пыхтина В.С., Плохова Е.В., Озерова И.Н., Покровская М.С., Выгодин В.А., Скворцов Д.А., Бойцов С.А. Взаимосвязь между факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и длиной теломер лейкоцитов. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т. 15, № 3. – С.52-57.

3. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Шестакова М.В., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Исайкина О.Ю., Покровская М.С., Шарашкина Н.В., Бойцов С.А. Длина теломер и состояние сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. – 2014. – №3. – С. 31-38.

4. Brailova N.V., Dudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Pokrovskaya M.S., Tkacheva O.N., Pykhtina V.S., Boytsov S.A., Shestakova M.V. Vascular aging, telomere biology, oxidative stress and chronic inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus // Abstract Supplement ESC Congress,

UK, London, August 29 – September 2, 2015. European Heart Journal. – 2015. – Т. 36. – S. 329.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Прохорович Елены Адамовны – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва);

Петуниной Нины Александровны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (г. Москва);

Котовской Юлии Викторовны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой кардиологии и персонифицированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования и науки Российской Федерации (г. Москва);

Демидовой Татьяны Юльевны – доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат. В них отмечается актуальность работы, достоверность полученных результатов, подтвержденная современными методами статистической обработки, подчеркивается научная новизна и практическая значимость определения факторов, связанных с сосудистыми изменениями на доклинической стадии заболевания у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного

диабета, отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по двум специальностям: 14.01.05 – кардиология, 14.01.02 – эндокринология.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием достаточного количества у них публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации, в т.ч. изучению изменений сосудистой стенки в зависимости от параметров углеводного обмена, длины теломер лейкоцитов и активности теломеразы, и известными достижениями в области кардиологии и эндокринологии.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

впервые в отечественной практике показано укорочение длины теломер лейкоцитов и снижение активности теломеразы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сравнении с пациентами без диабета;

установлено, что длина теломер вносит независимый вклад в изменения сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета. Наличие коротких теломер достоверно связано с увеличением шанса выявления эндотелиальной дисфункции, повышения скорости распространения пульсовой волны и толщины комплекса интима-медиа у больных сахарным диабетом 2 типа; наличие «самых коротких» теломер (значения в пределах первого квартиля) связано с увеличением шанса повышения скорости распространения пульсовой волны у лиц без сахарного диабета;

впервые показано, что параметры сосудистых изменений – скорость распространения пульсовой волны, толщина комплекса интима-медиа, количество атеросклеротических бляшек, показатели хронического воспаления – С-реактивный белок, фибриноген, окислительного стресса – малоновый диальдегид, минимальны у пациентов с сахарным диабетом 2

типа и длинными теломерами, и сравнимы с показателями у лиц без сахарного диабета;

впервые выявлена независимая обратная взаимосвязь показателя пролиферативной активности клеток – активности теломеразы со скоростью распространения пульсовой волны;

доказано, что вариабельность гликемии независимо связана с толщиной комплекса интима-медиа у больных сахарным диабетом 2 типа;

впервые определена связь вариабельности гликемии с длиной теломер лейкоцитов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

впервые в отечественной практике выполнено комплексное исследование состояния сосудистой стенки, углеводного обмена, биологии теломер, показателей хронического воспаления и окислительного стресса у пациентов без клинических проявлений ССЗ в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа;

определена взаимосвязь различных показателей углеводного обмена, сосудистой стенки (эндотелиальной дисфункции, сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза) и показателей хронического воспаления (С-реактивного белка и фибриногена) с биологией теломер;

установлена необходимость дальнейшего изучения биологии теломер для подтверждения влияния коротких теломер на развитие сосудистых изменений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и без сахарного диабета и определения роли активности теломеразы в сосудистых нарушениях;

выявлена взаимосвязь вариабельности гликемии с субклиническим атеросклерозом и длиной теломер у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

предложено рассматривать длину теломер лейкоцитов в качестве биомаркера изменений сосудистой стенки у пациентов с сахарным диабетом

2 типа, в т.ч. эндотелиальной дисфункции, сосудистой жесткости, субклинического атеросклероза;

обнаруженная значимая связь вариабельности гликемии с толщиной комплекса интима-медиа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа позволяет предложить использовать этот показатель в качестве нового фактора для уточнения риска ССЗ;

определены перспективы дальнейшего изучения роли маркера клеточного старения – длины теломер лейкоцитов и вариабельности гликемии в развитии сосудистых нарушений и для определения прогностической значимости их оценки в стратификации сердечно-сосудистого риска, что, вероятно, позволит персонализировать подходы к первичной профилактике ССЗ у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Результаты настоящего исследования используются в клинической работе отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ПМ» Минздрава России.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила,** что достоверность результатов подтверждается достаточным количеством включенных в исследование пациентов (n=189), полностью соответствовавших критериям включения и исключения. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS 9.1. (SAS Institute Inc., Cary, NS, USA). Количественные признаки представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), в виде среднего и ошибки среднего ( $M \pm m$ ), а также медианы ( $Me$ ), 25% и 75% квартилей. Качественные признаки отражены в процентах. Независимые группы сравнивали по количественным показателям, используя t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Сравнение независимых групп по качественным показателям осуществлялось с применением точного двустороннего критерия Фишера. Оценку результатов исследования проводили, используя корреляционный анализ (корреляции Пирсона, Спирмена), многофакторный линейный



регрессионный анализ и многофакторный логистический регрессионный анализ с применением метода бинарной логистической регрессии.

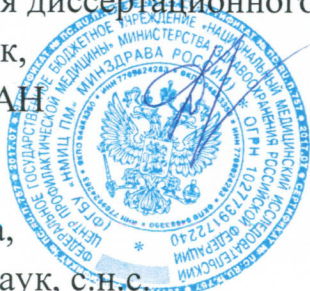
**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования – набор пациентов для исследования, участие в проведении полного клинико-функционального обследования 189 пациентов с заполнением индивидуальных карт; организация и проведение трехсуточного непрерывного мониторинга глюкозы с оценкой показателей вариабельности гликемии; создание электронной базы данных для исследования; участие в статистической обработке материала, анализ и интерпретация полученных результатов, составление таблиц и рисунков; подготовка статей, тезисов для публикации и докладов по результатам диссертационной работы.

На заседании 18 октября 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Браиловой Н.В. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 16 докторов наук по специальности 14.01.05 (кардиология) и 3 доктора наук по специальности 14.01.02 (эндокринология), участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 члена совета, проголосовали: за – 19, против – 1, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель заседания,  
заместитель председателя диссертационного совета,  
доктор медицинских наук,  
профессор, член-корр. РАН

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, с.н.с.



Драпкина Оксана Михайловна

Киселева Наталия Васильевна

«19» октября 2017 г.