

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

Д 208.126.01 НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО  
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ  
ЦЕНТР» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 26.04.2017 № 144

### **О присуждении Лебедевой Надежде Олеговне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук**

Диссертация «Молекулярно-генетические факторы сердечно-сосудистой патологии и фармакогенетические аспекты персонализированной терапии статинами у больных сахарным диабетом», по специальности 14.01.02 – Эндокринология принята к защите 22.02.2017 года, протокол № 142/1 диссертационным советом Д 208.126.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Эндокринологический научный Центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Приказ Рособрнадзора 04.09.07 № 1990-1015/213.

Соискатель – Лебедева Надежда Олеговна, 1985 года рождения. В 2010 году с отличием окончила факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова по специальности «лечебное дело». Освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре (год окончания обучения - 2015) на кафедре эндокринологии педиатрического факультета федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работает в должности врача-эндокринолога клинико-диагностического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А. Гиляровского» Департамента здравоохранения города Москвы.

Диссертация выполнена на кафедре эндокринологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Научный руководитель – Шестакова Марина Владимировна, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Официальные оппоненты:

- Демидова Татьяна Юльевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

- Бирюкова Елена Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация – государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», в своем положительном заключении, подписанном Древалем Александром



Васильевичем, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, указала, что диссертационная работа Лебедевой Надежды Олеговны «Молекулярно-генетические факторы сердечно-сосудистой патологии и фармакогенетические аспекты персонализированной терапии статинами у больных сахарным диабетом», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 – эндокринология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной задачи – исследование молекулярно-генетических факторов сердечно-сосудистой патологии и фармакогенетических аспектов персонализированной терапии статинами у больных сахарным диабетом, имеющей существенное значение для эндокринологии. По актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация Лебедевой Н.О. «Молекулярно-генетические факторы сердечно-сосудистой патологии и фармакогенетические аспекты персонализированной терапии статинами у больных сахарным диабетом», соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, согласно п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842, а ее автор Лебедева Надежда Олеговна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.02 - Эндокринология.

Соискатель имеет 12 опубликованных работ по теме диссертации, из них 5 опубликованных в рецензируемых научных изданиях. Публикации всецело отражают содержание и основные положения диссертации; разделы работ, в которых изложены результаты исследования, полностью подготовлены автором.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Лебедева Н.О.**, Викулова О.К., Никитин А.Г., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В., Дедов И.И. Фармакогенетика терапии статинами и показатели



функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. – 2016;19(3):204-211.

2. **Лебедева Н.О.**, Викулова О.К., Никитин А.Г., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Фармакогенетика терапии статинов и показатели функции эндотелия у больных сахарным диабетом 2 типа. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. В книге: Сахарный диабет в XXI веке - время объединения усилий. ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; ОО "Российская Ассоциация Эндокринологов"; Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва. - 2016. – С. 57
3. **Nadezhda O. Lebedeva**, O.K. Vikulova, Alexei G. Nikitin, Minara SH. Shamkhalova, Marina V. Shestakova, Dedov I.I. Association of the PPARG2 Pro12Ala, TNFa G(308)A and G(238)A, Lipc C(-514)T, Ace I/D, Slco1b1 Val174ala polymorphism with endothelial function and atorvastatin response in type 2 diabetic patients. Endocrine Abstracts (2016) Vol 41, p 280. EP484. DOI: 10.1530/endoabs.41.EP484
4. **Nadezhda O. Lebedeva**, O.K. Vikulova, Alexei G. Nikitin, Minara SH. Shamkhalova, Marina V. Shestakova. PPARG2 Pro12Ala, TNFa G(308)A and G(238)A, LIPC C(-514)T, ACE I/D, SLCO1B1 Val174Ala polymorphism as predictors of lipid-lowering response to statin therapy in patients with T2DM. Endocrine Abstracts (2016) Vol 41, p 280. EP541 DOI:10.1530/endoabs.41.EP541
5. Викулова О.К., Железнякова А.В., **Лебедева Н.О.**, Никитин А.Г., Носиков В.В., Шестакова М.В. Генетические факторы в развитии хронической болезни почек при сахарном диабете. Генетика. - 2016;52 (11):1-9.

На автореферат диссертации поступили отзывы:

- 1) Сычева Дмитрия Алексеевича, член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и терапии федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

2) Суплотовой Людмилы Александровны, доктора медицинских наук, профессора кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

3) Дворяшиной Ирины Владимировны, доктора медицинских наук, Заведующий кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат, подчеркивают научную и практическую ценность результатов, полученных в диссертационной работе Лебедевой Н.О.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обоснован компетентностью в конкретной области эндокринологии, которой посвящено диссертационное исследование.

**Диссертационный совет** отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований разработаны научные концепции персонализации терапии статинами и прогнозирования риска сочетанного развития сердечно-сосудистой патологии и хронической болезни почек на основании генетического обследования больных сахарным диабетом 2 типа.



Предложены новый подход к выделению групп наиболее высокого сердечно-сосудистого риска и новые положения по назначению терапии статинами у больных сахарным диабетом 2 типа.

Доказано, что риск сочетанного развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек у больных СД2 ассоциирован с полиморфизмом *G(-308)A* гена *TNF-α*, кодирующего фактор некроза опухоли. Установлено, что выраженность гиполипидемического ответа на терапию статинами у больных СД2 ассоциирована с полиморфизмом двух генов: *Pro12Ala* гена *PPARG2* и *E2/E3/E4* гена *APOE*. Доказано, что динамика показателей эндотелиальной функции на фоне терапии статинами у больных СД2 ассоциирована с полиморфизмом гена *TNF-α*.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что в данной работе доказана ассоциация риска сочетанного развития сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа с полиморфизмом *G(-308)A* гена *TNF-α*, кодирующего фактор некроза опухоли. Изучены маркеры фармакогенетической эффективности терапии статинами. Показано, что генотипы *ProPro* гена *PPARG2* и *E4E4* гена *APOE* выступают в качестве факторов эффективного снижения холестерина, ЛПНП и триглицеридов у больных СД2 и дислипидемией; напротив, генотипы *AlaPro* и *AlaAla* гена *PPARG2* и *E3E4*, *E3E2* и *E4E2* гена *APOE* выступают как факторы невосприимчивости к терапии статинами. Доказано, что динамика показателей эндотелиальной функции на фоне терапии статинами у больных сахарным диабетом 2 типа ассоциирована с полиморфизмом гена *TNF-α*: генотипы *GA* маркера *G(-308)A* и *GG* маркера *G(-238)A* гена *TNF-α* проявляли себя как факторы статистически значимого улучшения функции эндотелия на терапии статинами. Напротив, генотипы *GG* маркера *G(-308)A* и *GA* маркера *G(-238)A* гена *TNF-α* проявляли себя как факторы снижения эндотелиальной функции.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики** подтверждается тем, что разработаны методики генетического обследования



больных сахарным диабетом 2 типа, позволяющие выделить и более тщательно мониторировать группу пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска и использовать персонализированный подход при назначении гиполипидемической терапии. Представлены генетические факторы, определяющие индивидуальную выраженность гиполипидемического ответа и динамику показателей эндотелиальной функции на терапии статинами у больных сахарным диабетом 2 типа. Представлены рекомендации по использованию маркеров фармакогенетической эффективности статинов для индивидуальной оценки улучшения сердечно-сосудистого прогноза на данной терапии у больных сахарным диабетом 2 типа.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила,** что научная работа построена на известных, проверяемых данных, согласуется с опубликованными данными по теме диссертации. Высокая степень достоверности основана на достаточном количестве обследованных пациентов, включенных в исследование, и правильно сформулированным критериям включения/исключения в исследование. Исследование проведено на сертифицированном оборудовании. Использованы современные методы сбора и обработки данных с применением современных прикладных статистических программ. Полученные результаты не противоречат данным, представленным в независимых источниках по изученной тематике.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии во всех этапах процесса: в формулировке цели и задач, анализе современных литературных данных, на основании которых составлен обзор литературы; в планировании научного исследования и разработке его дизайна; выборе и реализации комплекса методов обследования, наборе клинического материала, личном обследовании и лечении включенных в исследование пациентов, формировании базы данных, систематизации полученных данных статистической обработке материала, анализе и трактовке полученных результатов.

Публикации, в том числе написанные в соавторстве, подготовлены в части изложения результатов исследования диссертантом лично.

В диссертации Лебедевой Н.О. на тему «Молекулярно-генетические факторы сердечно-сосудистой патологии и фармакогенетические аспекты персонализированной терапии статинами у больных сахарным диабетом» соблюдены критерии, установленные пунктом 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 «О порядке присуждения ученых степеней» с изменениями, утвержденными Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней». Диссертация является законченной научно-квалификационной работой, посвященной решению актуальной научной задачи. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 26 апреля 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Лебедевой Надежде Олеговне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 23 человек, из них 23 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 32 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 22, против – нет, недействительных бюллетеней – 1.

Председатель  
диссертационного совета,  
академик РАН

Делов Иван Иванович

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

Суркова Елена Викторовна

28.04.2017