

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук **Малышева Павла Прокопьевича** на диссертационную работу **Толкачевой Ольги Михайловны** на тему: «Связь полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска у работников металлургического производства в Западной Сибири», предоставленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности **14.01.05 «Кардиология»**.

Актуальность исследования

Несмотря на проводимые лечебно-профилактические мероприятия, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему занимают первое место, как в структуре заболеваемости, так и в структуре смертности. Среди причин смерти от ССЗ в России лидирующую позицию занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Современная литература широко обсуждает роль маркеров воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза, однако значение генетического статуса человека, а также влияние факторов внешней среды на возникновение и развитие ССЗ изучено недостаточно. А ведь в России на сегодняшний день немало промышленных регионов, где влияние факторов внешней среды, производственных вредностей имеет огромное влияние на развитие и течение ССЗ. Также крайне мало работ, посвященных изучению влияния генов-кандидатов и продуктов их экспрессии на возникновение ССЗ.

Для расчёта индивидуального прогноза и создания, основанных на нём рекомендаций необходимо учитывать особенности конкретной популяции. А это невозможно без опоры на генно-кандидатный подход. Однако в случае заболеваний, относящихся к категории мультифакториальных, знание продукта гена, влияния полиморфизма этого гена на функциональные свойства белка даёт сугубо теоретическое представление о возможных последствиях носительства отдельных генотипов. Многое определяется, как ближайшим окружением гена, так и свойствами функциональной системы, в которой он работает. Что в свою очередь, в значительной мере зависит от популяции (её генофонда) и условий жизни данной популяции. Поэтому проверка прогностического значения полиморфизма целого ряда генов-кандидатов, наследственной отягощенности и других факторов риска для заболеваемости и смертности от ССЗ в открытой сибирской городской популяции является актуальной.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Толкачевой Ольги Михайловны, в которой проведена оценка связи с ССЗ целого ряда генов-кандидатов и их однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) очевидна.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Работа выполнена в соответствии с разработанными и адекватно поставленными целями и задачами. В исследовании задействовано 372 человека - работников металлургического производства Западной Сибири (МПЗС), в популяционной части - 438 чел. Современные методы исследования, включающие молекулярно-генетический анализ, адекватная статистическая обработка результатов позволили автору сделать аргументированные выводы. Обоснованность научных выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. Практические рекомендации изложены ясно и могут быть использованы при формировании групп повышенного риска среди мужчин, работников МПЗС, с целью проведения первичной профилактики развития ИБС, что может существенно повысить эффективность мероприятий по профилактике ССЗ у работников металлургического производства.

Достоверность и научная новизна полученных результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается большим числом наблюдений, правильно подобранной методике формирования выборки для исследования, отвечающим всем необходимым требованиям, а также применением современных методов исследования и статистической обработки результатов. Впервые изучены частоты 64 ОНП в популяции Западной Сибири. Выявлены достоверные ассоциации между количеством вредных производственных факторов и отдельного влияния вибрации и неблагоприятного микроклимата с развитием ИБС у мужчин, работников МПЗС. Установлена связь ряда генов и их однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с развитием ИБС у работников МПЗС. Показано, что ИМ реже выявляется у носителей генотипа GG гена IL-6 (-174) по сравнению с носителями других генотипов. Установлено, что вероятность выявления ИМ у носителей генотипов СТ и ТТ гена MMP9 (-1562) выше у лиц моложе 55 лет, а у носителей генотипа СС гена MMP2 (-1306) у лиц старше 55 лет.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В практическом здравоохранении результаты работы могут быть использованы при формировании групп повышенного риска среди мужчин, работников МПЗС, с целью проведения первичной профилактики развития ИБС. Кроме того, учет данных семейного анамнеза и результатов молекулярно-генетического тестирования, после проведения реплицирующих исследований и выработки обоснованных алгоритмов, может существенно повысить эффективность мероприятий по профилактике ССЗ у работников металлургического производства.

У лиц с определенным по данным генетического исследования повышенным риском развития ССЗ представляется целесообразным проведение клинического обследования для выявления ведущих факторов риска, с последующей разработкой индивидуальных ранних первичных профилактических мероприятий и динамическим наблюдением с целью своевременного выявления ССЗ.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме и изложена на 109 страницах компьютерной верстки. Она состоит из стандартных разделов: обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 231 источник, в т.ч. 168 отечественных и 63 иностранных. Диссертация иллюстрирована таблицами и рисунками. Содержание и структура рукописи соответствует общепринятым требованиям, применяемым к диссертационным работам.

Одним из достоинств диссертации является систематизированный отбор литературы, который достаточно полно раскрывает современное состояние различных аспектов изучаемой проблемы на основании аналитического подхода к данным вопросам отечественных и зарубежных авторов.

В разделе Материалы и Методы четко описан дизайн исследования. Приводится подробное содержание каждого из этапов работы. Четко изложены критерии включения/исключения в исследование. Подробно описаны антропометрический, клинический, молекулярно-генетический и статистический

методы, применение которых является адекватным для решения поставленных задач.

Результаты исследования и их обсуждение изложены полно и аргументировано. Тщательно проанализированы и обобщены. Приводится аналитическое сравнение с результатами российских и зарубежных исследований по данной тематике. Обсуждение выявленных закономерностей свидетельствуют о сложившихся навыках научного анализа и свободном владении материалом.

В заключении обобщаются полученные результаты. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют результатам исследования, подтверждены фактическим материалом, сформулированы четко, отвечают каждой из поставленных задач. Обоснованность их не вызывает сомнений.

Список литературы, ссылки на приведенные по тексту источники, показывают глубину проработки материала по теме работы. По материалам диссертации было опубликовано 7 работ, из которых 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

Диссертация оформлена в соответствии с действующими правилами ВАК. Иллюстрации и текст четкие и хорошего качества. Ссылки на оригинальные исследования приведены в соответствии с текстом и по существу. Содержание автореферата и опубликованных работ в полной мере соответствуют содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение.

Таким образом, диссертационная работа Толкачевой Ольги Михайловны на тему: «Связь полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска у работников металлургического производства в Западной Сибири», выполненная под руководством д.м.н., профессора Горбатовского Я.А. и научного консультанта д.м.н., доцента Максимова В.Н. и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, решающей важную научно-практическую задачу по изучению ассоциаций полиморфизма ряда генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска у металлургов Западной

Сибири, имеющей существенное значение для здравоохранения. Диссертационная работа Толкачевой О.М. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013г. №842), а автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 «Кардиология».

Официальный оппонент:

старший научный сотрудник отдела
проблем атеросклероза
НИИ клинической кардиологии
им. А.Л.Мясникова ФГБУ
«Российский кардиологический
научно-производственный комплекс»
Минздрава России (г. Москва),
доктор медицинских наук

Малышев Павел Прокопьевич

Подпись д.м.н. Малышева П.П. заверяю
Ученый секретарь НИИ клинической
кардиологии им. Мясникова
доктор медицинских наук

Проваторов С.И.

16.05.2017г.

Адрес учреждения: 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а
Телефон: (499) 140-93-36, 149-17-08
Электронная почта: info@cardioweb.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 Толкачевой Ольги Михайловны на тему: «Связь полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска у работников металлургического производства в Западной Сибири» по специальности 14.01.05 – кардиология, 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)
Мальшев Павел Прокопьевич, 12.04.1962, Российская Федерация	Доктор медицинских наук; 14.00.06 – кардиология, 03.00.26 – молекулярная генетика	ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, г. Москва	Старший научный сотрудник отдела проблем атеросклероза	1. Рожкова Т.А., Мальшев П.П., Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Яровая Е.Б., Челетова Т.В., Кухарчук В.В. Оценка комплекса генетически зависимых показателей аполинпротеинов А-I, В, С-III, Е и липопротеина(а) у пациентов с гипертриглицеридемией. Атеросклероз и дислипидемии 2013;1(2):40-45 2. Мальшев П.П., Тутунов

В.С. Особенности ведения больных артериальной гипертонией в сочетании с дислипидемией. Фарматека 2013;266(13):49-53

3. Практическая липидология с методами медицинской генетики: руководство / В.А.Кошечкин, П.П.Мальшев, Т.А.Рожкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 112 с.

4. Горнякова Н.Б., Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Мальшев П.П. Клинический случай поражения кожи в виде эруптивных ксантом у пациентки со смешанной гиперлипидемией. Атеросклероз и дислипидемии 2015;20(3):71-74

5. Титов В.Н., Мальшев П.П., Амелюшкина В.А., Ариповский А.В., Смирнов Г.П., Полевая Т.Ю., Кабо С.И., Кухарчук В.В. Действие статинов: активация липолиза и поглощения инсулинозависимыми клетками липопротеинов очень низкой плотности, повышение биодоступности полиеновых жирных кислот и понижение холестерина липопротеинов низкой плотности. Клиническая лабораторная диагностика

2015;60(10):4-12

Ф.И.О. официального оппонента: Мальшев Павел Трофимович (подпись)

« 09 » февраля 2017 г.

Подпись Мальшева П.П. заверяю:

Учёный секретарь НИИ клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК МЗ РФ

д.м.н. Провагоров С.И.

