

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

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06.06.2017г, № 07

О присуждении Толкачевой Ольге Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «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) принята к защите 22.02.2017 г., протокол № 01 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: 101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3); приказ о создании диссертационного совета № 105/нк от 11 апреля 2012г.

Соискатель Толкачева Ольга Михайловна, 1970 года рождения, в 1993 году окончила с отличием Алтайский государственный медицинский институт, в 2009г – заочную аспирантуру по специальности «внутренние болезни» в ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации», в настоящее время работает заведующей терапевтическим отделением в ГБУЗ Московской области «Химкинская городская поликлиника №2», г. Химки.

Диссертация выполнена на кафедре терапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, Горбатовский Ян Алексеевич, заведующий кафедрой терапии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России.

Научный консультант – доктор медицинских наук, доцент Максимов Владимир Николаевич, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины», г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

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

Напалков Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), – дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Федерального агентства научных организаций, г. Кемерово. В своем положительном заключении, подписанном Кашталапом Василием Васильевичем, доктором медицинских наук, заведующим лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, указал, что диссертация Толкачевой Ольги Михайловны «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), является законченным, научно-квалификационным исследованием, выполненным с применением современных методических подходов, в котором содержится решение актуальной задачи современной кардиологии по изучению молекулярно-генетических аспектов сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска у металлургов Западной Сибири, что имеет существенное значение для медицинской науки.

По своей актуальности, высокому методическому уровню, новизне исследования, обоснованности научных положений, выводов и практической значимости, диссертационная работа Толкачевой Ольги Михайловны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук.

Соискатель имеет 7 опубликованных работ по теме диссертации, из них: 3 опубликованы в рецензируемых научных изданиях, 4 – тезисы в материалах всероссийских конгрессов и научно-практических конференций. Авторский вклад – более 70%, общий объем научных публикаций – 29 страниц

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

Наиболее значительные работы, опубликованные по теме диссертации:

1. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н., Толкачева О.М. Анализ взаимосвязи полиморфизма гена IL6 (-

174 G/C) и классических факторов риска у пациентов с острым инфарктом миокарда в анамнезе. //Медицинская иммунология, 2009, Т. 11, № 6. 557-566.

2. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Толкачева О.М., Максимов В.Н., Воевода М.И., Ромащенко А.Г. Анализ полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ 2 и 9 у пациентов с ишемической болезнью сердца. //Терапевтический архив, 2010, № 1, С. 31-34.

3. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Толкачева О.М., Ромащенко А.Г., Максимов В.Н., Воевода М.И. Анализ полиморфизма трех позиций промоторного региона гена TNF-а у пациентов с ишемической болезнью сердца, нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда. //Кардиология, 2010, Т. 50, № 2, С. 9-14.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

Шестерни Павла Анатольевича – доктора медицинских наук, доцента, профессора кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Красноярск);

Лисиченко Ольги Вадимовны – кандидата медицинских наук, доцента, доцента кафедры медицинской генетики и биологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Новосибирск);

Захаренкова Василия Васильевича – доктора медицинских наук, профессора, директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (г. Новокузнецк);

Стамбольского Дмитрия Викторовича – кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории генных и клеточных технологий факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

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 установленной связи ряда генов-кандидатов и их однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их факторами риска (ФР) у работников промышленного производства на примере металлургов Западной Сибири, отмечается, что диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается наличием достаточного количества публикаций в рецензируемых журналах, посвященных тематике представленной диссертации – диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, и известными достижениями в области кардиологии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

впервые показана ассоциация количества вредных производственных факторов и отдельного влияния вибрации и неблагоприятного микроклимата с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) у мужчин, работников металлургического производства в Западной Сибири (МПЗС);

впервые изучены частоты 64 SNP в популяции Западной Сибири;

впервые отмечена ассоциация полиморфизма генов LTF, FYCO1, CCR5 TNF, XCR1, SELE, PON2, HPSE2, ACE, IL-6, MMP с развитием ИБС у мужчин, работников МПЗС;

впервые определена ассоциация полиморфизма генов rs5888(SCARB1), rs1805017(PLA2G7), rs2638118 (11p 14.1), и rs13900(CCL2) с развитием ИБС у женщин, работниц МПЗС;

впервые показано различие среднего уровня глюкозы крови у мужчин исследуемой группы с ИБС, носителей разных генотипов ОНП: rs1520483 (хр. 3), rs17078944 (LRRC2, хр. 3), rs5888 (SCARB1, хр. 12), rs5369 (EDN1, хр. 6),

rs2638118 (хр. 11), индекса массы тела у носителей ОНП: rs17078944 (LRRC2, хр. 3); rs2734648(CCR5; хр. 3); rs1034384 (LTF, хр. 3).

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

выявлены ОНП маркеры, ассоциированные с ИБС у мужчин, работников МПЗС, которые могут служить основой для формирования групп повышенного риска этого заболевания (после воспроизведения результатов на большой выборке);

результаты работы имеют теоретическое значение для дальнейших исследований, направленных на изучение генов-кандидатов, продукты экспрессии которых прямо или косвенно могут участвовать в развитии патологических процессов;

при формировании групп повышенного риска среди мужчин, работников МПЗС, с целью проведения первичной профилактики развития ИБС, целесообразно учитывать количество воздействующих на них вредных производственных факторов и особенно вибрации;

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;

возможность формирования групп повышенного риска для работников МПЗС на основании выявленных ОНП маркеров, ассоциированных с ИБС, поможет контролировать заболеваемость ССЗ на производстве.

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

результаты и выводы настоящего исследования используются при медико-генетическом консультировании в медико-генетическом отделе Государственного Новосибирского областного клинического диагностического центра и в образовательном процессе на кафедре медицинской генетики и биологии Новосибирского государственного медицинского университета.

Полученные данные можно использовать в работе кафедр, отделов, лабораторий научно-исследовательских и научно-образовательных учреждений, занимающихся проблематикой молекулярно-генетических аспектов формирования сердечно-сосудистых заболеваний;

определена перспектива для возможного продолжения такого рода исследований на более обширной когорте работников металлургических предприятий других территорий Российской Федерации для использования его результатов в усовершенствованных программах профилактики. При проведении дальнейших исследований, следует обратить внимание на возможность оптимизации подходов к первичной профилактике у работников металлургических производств с учетом информации о генетической предрасположенности к развитию ССЗ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что достоверность подтверждается достаточным количеством участников – работников МПЗС, включенных в исследование ($n=372$). В части, касающейся популяционного исследования, также была использована достаточно большая выборка ($n=438$). Методы обследования, использованные в данных проектах, были стандартизованы для всех участников. В ходе проведения молекулярно-генетической части работы использовались современные высокотехнологичные методы исследования. Полученные результаты обработаны с использованием общепринятых методов статистического анализа. Проверка нормальности распределения признаков проводилась по тесту Колмогорова-Смирнова. Применялись однофакторный дисперсионный анализ, многоранговый тест Дункана, тесты Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни для двух независимых выборок. Ассоциация ОНП с ФР проверялась с помощью таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 по Пирсону. В случае четырёхпольных таблиц сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p<0,05$).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах исследования – разработка карты комплексного клинико-генетического обследования больных ИБС, участие в отборе, осмотре и обследовании (антропометрическое исследование, электрокардиограмма с расшифровкой результатов, контроль забора биологического материала); формирование базы данных, систематическая и аналитическая работа с ней; статистическая обработка полученных результатов; участие в написании публикаций и докладов по результатам исследования.

На заседании 06 июня 2017 года диссертационный совет принял решение присудить Толкачевой О.М. ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук по специальности 14.01.05 (кардиология), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель заседания,
заместитель председателя
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор



Бритов Анатолий Николаевич

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



Киселева Наталия Васильевна

«07» июня 2017 года.