

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**доктора медицинских наук, доцента Напалкова Дмитрия Александровича 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» по специальности 14.01.05 – «кардиология»**

### **Актуальность исследования**

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенной причиной инвалидизации и ранней смертности населения развитых стран. В настоящее время изучение генетических детерминант, ассоциированных с развитием различной патологии сердца и сосудов, позволяет стратегически подходить к ранней стратификации риска и определению прогноза у ряда пациентов – именно данный подход лежит в основе развивающейся персонализированной медицины. В связи с этим возрастает значение изучения генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям в нашей стране в целом. Среди работающих граждан наиболее распространенными заболеваниями являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ), которые длительное время могут протекать бессимптомно, и диагностируются только при углубленном обследовании пациентов. В то же время, следует отметить, что в последние годы лишь в незначительном числе публикаций обсуждаются вопросы, связанные с профессиональной патологией у лиц, контактирующих с вредными производственными факторами, что, вне всяких сомнений, является чрезвычайно актуальным, т.к. объектом изучения являются молодые трудоспособные жители Российской Федерации. Диссертационная работа Толкачевой О.М. посвящена изучению именно этой проблемы. Целью исследования было изучение ассоциаций полиморфизма ряда генов-кандидатов с ССЗ и их факторами риска (ФР) у работников металлургического производства в Западной Сибири (МПЗС).

## **Научная новизна исследования и научно-практическая значимость полученных результатов**

В исследовании Толкачевой О.М. новым является анализ влияния производственных факторов на наследственную предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Автором получены новые данные о связи ряда генов и их однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) с сердечно-сосудистыми заболеваниями у работников МПЗС. Впервые показана ассоциация количества вредных производственных факторов и отдельного влияния вибрации и неблагоприятного микроклимата с развитием ИБС у мужчин, работников МПЗС. Впервые изучены частоты 64 ОНП в популяции Западной Сибири.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций.**

Достоверность полученных данных, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций работы не вызывает сомнений. В диссертационной работе автором использованы современные методы исследования, включая молекулярно-генетический анализ, в полной мере способствующих решению поставленных задач. Количество включенных в группы исследования и контроля на всех этапах является достаточным. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, конкретны и обоснованы, соответствуют поставленным целям и задачам, и логично вытекают из полученных автором результатов исследования. По материалам диссертации было опубликовано 7 работ, включая 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

## **Оценка содержания диссертации.**

Диссертация изложена на 109 страницах. Она состоит из стандартных разделов: обзор литературы, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий достаточное количество отечественных и иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 80 таблицами и 1 рисунком. Все главы построены логично и последовательно, материал изложен доступно, литературным языком.



Во введении диссертационной работы автором обоснована актуальность изучаемой проблемы. Четко сформулирована цель исследования, задачи полностью отражают суть проведенной работы. Анализ положений выносимых на защиту, представленных в диссертационной работе, показал, что последние отражают ключевые моменты научного исследования и соответствуют цели и задачам работы.

В первой части обзора литературы подробно изложены современные представления о факторах риска ишемической болезни сердца, включая метаболический синдром, дислипидемию, курение и др. Далее предоставлена информация по взаимосвязи ряда генов с различными формами ИБС. Отдельно описано влияние комплекса факторов металлургического производства на состояние здоровья рабочих. Несмотря на четкость и конкретность изложения описываемых проблем, обращает на себя внимание отсутствие логичных переходов от темы к теме, что несколько затрудняет чтение материала, и только в завершении обзора автор сводит воедино все предыдущие рассуждения, и акцентирует внимание читателя на актуальности своей работы.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. Тщательно изложены методы исследования: антропометрический, клинический, методики молекулярно-генетического анализа, а также обсуждены использованные статистические методы. Особенно скрупулезно и тщательно расписан выбор генетических маркеров, и обращено внимание на то, что анализ на олигонуклеотидный полиморфизм проводился не всем включенным в исследование пациентам (100 человек). Всего в ходе исследования были обследованы 372 работников МПЗС, популяционная часть исследования представлена 438 пациентами.

В главе «Результаты» представлена достаточно подробная характеристика обследованных пациентов, включая формы ИБС, наличие сопутствующей артериальной гипертензии и группы инвалидности. Детализированы вредные факторы на производстве, которые могли оказать негативное влияние на здоровье обследованных пациентов. Собственные данные приводятся развернуто и подробно и сопровождаются не комментариями, а цитатами из соответствующих литературных источников – особенно в части, касающейся изучения генетических

детерминант. С одной стороны, это показывает блестящее владение автором содержанием литературных источников по данной теме, но, в то же время, в ряде мест хотелось бы увидеть собственные комментарии автора по поводу представленных данных без попытки «спрятаться» за чужие авторитетные мнения.

В заключении обобщаются полученные результаты, проводится их итоговое обсуждение. Выводы четко сформулированы, отражают полученные автором данные. Практические рекомендации базируются на основных положениях диссертационной работы.

Список литературы, ссылки на приведенные по тексту источники, показывают владение автором современной литературы по данной проблематике.

Автореферат написан в соответствии с современными требованиями и в полной мере отражает содержание диссертации и ее основных результатов.

В связи с одномоментным характером получения данных для анализа работу мог бы украсить многофакторный анализ влияния различных (фенотипических и генотипических) факторов на развитие различных форм ИБС, что сделало бы выводы более глобальными: в частности, это могло бы позволить говорить о неблагоприятном прогнозе при сочетании комбинаций полиморфизмов генов. В то же время, данное замечание не умаляет инновационности данной работы и не носит принципиального характера.

### **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», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 «кардиология», является самостоятельной, законченной, научно-квалификационной работой, решающей важную задачу кардиологии по изучению наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям и их факторам риска у лиц, контактирующих с вредными производственными факторами, на примере работников



металлургического производства в Западной Сибири, что, несомненно, важно для практической медицины.

Диссертационная работа Толкачевой О.М. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор достоин присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 – «кардиология».

**ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ:**

профессор кафедры факультетской  
терапии №1 лечебного факультета  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М.Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук, доцент

Напалков Дмитрий Александрович

**ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:**

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
имени И.М.Сеченова Минздрава Рос  
(Сеченовский Университет),  
доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

Федеральное государственное автономное общеобразовательное учреждение высшего образования Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2 (кафедра факультетской терапии №1 лечебного факультета располагается на базе Университетской клинической больницы №1 по адресу: г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.6, стр.1)

Тел.: (495) 248-45-23.

Email: [dminap@mail.ru](mailto:dminap@mail.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 предоставления отзыва)	Занимаемая должность в организации (на момент предоставления отзыва)	Список основных публикаций в рецензируемых научных изданиях (не менее 5-ти работ за последние 5 лет, близкие по теме оппонируемой диссертации)
Напалков Дмитрий Александрович, 02.10.1975, Российская Федерация	Доктор медицинских наук, 14.01.05 – кардиология, мед.науки, доцент	ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М.Сеченова» Минздрава РФ	Профессор кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета	1. Напалков Д.А. Оценка пользы ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Врач. 2015. № 4. С. 24-25. 2. Напалков Д.А., Жиленко А.В. Тактика ведения пациентов с артериальной гипертензией и высоким сердечно-сосудистым риском. Российские медицинские вестн. 2014. Т. 19. № 2. С. 4-11. 3. Напалков Д.А. Дифференцированный

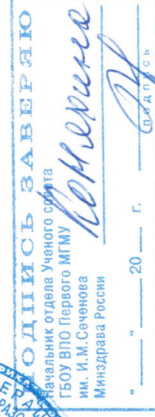
				<p>подход к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Системные гипертензии. 2014. Т. 11. № 2. С. 9-12.</p> <p>4. Напалков Д.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. РМЖ. 2012. Т. 20. № 20. С. 1015-1017.</p> <p>5. Напалков Д.А., Жиленко А.В., Сулимов В.А. Снижение сердечно-сосудистого риска: в фокусе внимания ингибитор АПФ рамиприл. Сердечная недостаточность. 2011. Т. 12. № 4. С. 228-231.</p>
--	--	--	--	--

Ф.И.О. официального оппонента: Напалков Дмитрий Александрович



*Напалков*  
 « 17 » *сентября* 2017 г.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ:



*Сеченова И.В.*  
 " \_\_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г. С.З.П.С.Н.

Печать учреждения