

Федеральное агентство научных
организаций
Федеральное государственное
бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»
(НИИ КПССЗ)

Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002
тел. 8 (3842) 643-308, факс 8 (3842) 643-410
e-mail: reception@cardio.kem.ru
www.kemcardio.ru



№

На

№ от

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор
Федерального
государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский
институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
член-корреспондент РАН

О.Л. Барбараш

«*Барбараш*» 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости 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», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (кардиология).

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Толкачевой О.М. «Связь полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска у работников металлургического производства в Западной Сибири» является несомненно актуальной по выбранной цели исследования. Так, известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) широко распространены среди взрослого населения многих стран мира и занимают лидирующее место в общей статистике смертности

трудоспособного населения. Согласно современным представлениям, ССЗ человека являются следствием комплексного взаимодействия генетических, эпигенетических и средовых факторов, включая условия труда. Использование информации о геноме человека в кардиологии открывает возможность для более глубокого понимания процессов инициации и прогрессирования заболеваний, ранней диагностики риска их развития при отсутствии характерной симптоматики, повышения эффективности программ первичной профилактики. Главное достоинство генетических исследований – определение высокого риска ишемической болезни сердца (ИБС) возможно уже в детском возрасте, когда формируются основные вредные привычки, такие как переедание и низкая физическая активность. Кроме того, в Сибири, из-за специфичности внешнесредовых факторов, необходимо уточнять вклад генетических факторов в формирование предрасположенности к ИБС. Это поможет определить правомочность имеющегося в настоящее время безоговорочного перенесения на сибирскую популяцию закономерностей развития патологических процессов, установленных при изучении популяций, проживающих в существенно отличных условиях и разработанных на их основе диагностических и лечебных рекомендаций.

В настоящее время, недостаточно исследований по поиску генетических маркеров, определяющих у работающего во вредных условиях труда ответ на неблагоприятные производственные факторы в виде инициации атерогенеза. В связи с этим возникла необходимость в изучении генов-кандидатов, продукты экспрессии которых прямо или косвенно могут участвовать в атерогенезе. В настоящей работе представлен современный генетический подход к решению этой задачи. Выбор генов кандидатов определялся известными данными о связи их полиморфизмов с сердечно-сосудистыми заболеваниями с учетом возможных механизмов реализации в патогенезе ИБС. Произведено изучение ассоциаций полиморфных вариантов ряда генов-кандидатов,

ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторов риска (ФР) у лиц, контактирующих с вредными производственными факторами, на примере работников металлургического производства Западной Сибири (МПЗС).

Связь работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертация Толкачевой О.М. «Связь полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска у работников металлургического производства в Западной Сибири» выполнена в соответствии с планом работ основных направлений научной деятельности Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного последиplomного образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ДПО «НГИУВ» Минздрава России) «Заболеваемость рабочих промышленных предприятий Юга Кузбасса», что характеризует работу как перспективную для дальнейшего использования в практической медицине (программах первичной профилактики работающего во вредных условиях населения).

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате проведенного исследования, расширены представления о связи сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска с наличием определенных генов-кандидатов, продукты экспрессии которых в условиях воздействия вредных производственных факторов, могут участвовать в агрессивном атерогенезе. Впервые изучены частоты 64 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в популяции работающего населения Западной Сибири. По результатам клинического и молекулярно-генетического

исследования на примере работников МПЗС, впервые установлено, что у лиц, контактирующих с вредными производственными факторами (вибрация) с ИБС ассоциированы ряд генов и их ОНП. Для традиционных факторов сердечно-сосудистого риска получены значимые результаты связи ряда генов и их ОНП с уровнем глюкозы и индексом массы тела.

Значимость полученных автором диссертации результатов для медицинской науки и практического здравоохранения

Диссертация Толкачевой О.М. представляет несомненную научно-практическую ценность. Следует особенно отметить высокую научную и практическую значимость полученных автором результатов в ходе проведения генетического популяционного исследования среди работающего во вредных условиях металлургического предприятия населения крупного индустриального центра Западной Сибири. Полученные результаты свидетельствуют о безусловной связи генетического статуса человека и влияния внешнесредовых факторов на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска. По результатам исследования выявлены ОНП генов-кандидатов, ассоциированные с ИБС у мужчин-работников МПЗС (ОНП генов *LTF*, *FYCO1*, *CCR5*, *TNF*, *XCRI*, *SELE*, *PON2*, *HPSE2*, *ACE*, *IL-6*, *MMP*) с развитием ИБС у мужчин, работников металлургического производства в Западной Сибири, которые могут служить основой для формирования групп повышенного риска этого заболевания (после воспроизведения результатов на большой выборке других крупных промышленных предприятий). Впервые показана ассоциация полиморфизма генов rs5888 (*SCARB1*), rs1805017(*PLA2G7*), rs2638118 (*11p 14.1*) и rs13900(*CCL2*) с развитием ИБС у работающих в условиях МИЗС женщин. Впервые показано различие уровня глюкозы крови у мужчин исследуемой группы с ИБС у носителей разных генотипов ОНП: rs1520483 (*xp. 3*), rs17078944 (*LRRC2, xp. 3*), rs5888

(*SCARB1*, *xp. 12*), rs5369 (*EDN1*, *xp. 6*), rs2638118 (*xp. 11*), индекса массы тела у носителей ОНП: rs17078944 (*LRRC2*, *xp. 3*); rs2734648(*CCR5*; *xp. 3*); rs1034384 (*LTF*, *xp. 3*). Результаты, полученные в диссертации, указывают на целесообразность дальнейших исследований в данном направлении.

Степень достоверности результатов исследований, проведенных автором диссертации

Диссертационная работа выполнена с использованием современных методов исследований и статистической обработки материала. Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций и достоверность результатов диссертационной работы Толкачевой О.М. не вызывают сомнений и подтверждаются достаточным количеством участников – работников МПЗС, включенных в исследование (n=372). В ходе проведения молекулярно-генетической части работы использовались современные высокотехнологичные генетического тестирования и статистической обработки результатов исследования. Сформулированные автором выводы являются доказанными и четко изложенными.

Общая оценка диссертации

Диссертация Толкачевой О.М. представляет собой законченный труд, в котором полностью достигнуты поставленные цель и задачи исследования. Диссертационная работа изложена в классической форме и состоит из введения; 3 глав, включающих: прекрасно оформленный обзор литературы, очень полно отражающий выбранную для исследования проблематику; материалы и методы исследования; результаты собственных исследований и обсуждение; заключение; выводы; практические рекомендаций и список литературы, содержащий 168 отечественных и 63 зарубежных источников. Работа изложена на 109 страницах компьютерной верстки. Работа иллюстрирована 68 таблицами и 15 рисунками.

Объем исследования и уровень их методического обеспечения высокие,

соответствуют конкретно поставленным задачам, объективно вытекают из современного состояния научной проблемы, обоснованы тщательным анализом литературы. По теме диссертации опубликовано 7 работ, из них 3 – в журналах из перечня, рекомендованного ВАК. Основные положения диссертации были представлены на международных и российских конференциях. Диссертация и автореферат наглядно и достаточно содержательно оформлены в соответствии с современными требованиями. В автореферате отражено основное содержание диссертации. Автореферат и опубликованные работы отражают основные положения диссертации. Диссертация соответствует специальности 14.01.05 (кардиология).

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Результаты и выводы настоящего исследования используются при медико-генетическом консультировании в медико-генетическом отделе Государственного Новосибирского областного клинического диагностического центра (ГНОКДЦ) и в образовательном процессе на кафедре медицинской генетики и биологии Новосибирского государственного медицинского университета (НГМУ). Полученные данные можно использовать в работе кафедр, отделов, лабораторий научно-исследовательских и научно-образовательных учреждений, занимающихся проблематикой молекулярно-генетических аспектов формирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Представляется перспективным продолжение такого исследования на более обширной когорте работников металлургических предприятий других территорий Российской Федерации для использования его результатов в усовершенствованных программах профилактики в будущем. Кроме того, 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 сердечно-сосудистых заболеваний.

Имеется также один вопрос к соискателю:

встречались ли автору в зарубежной литературе работы, посвященные оценке влияния производственных вредностей металлургических предприятий на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний?

Заключение

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. Максимова В.Н. 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 актуальности, высокому методическому уровню, новизне исследования, обоснованности научных положений, выводов и практической значимости, диссертационная работа Толкачевой О.М. полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям, а автор достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.05 (кардиология).

Отзыв на кандидатскую диссертацию Толкачевой О.М. составлен доктором медицинских наук, заведующим лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Кашталапом Василием Васильевичем, заслушан и одобрен на заседании Проблемной комиссии ФГБНУ «НИИ КПССЗ» от «11» апреля 2017 года, протокол № 8.

Заведующий лабораторией патофизиологии
мультифокального атеросклероза
отдела мультифокального атеросклероза
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
доктор медицинских наук

Кашталап Василий Васильевич

Подпись доктора медицинских наук Кашталапа В.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ КПССЗ»,
Кандидат медицинских наук

Казачек Яна Владимировна



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-
сосудистых заболеваний» (ФГБНУ «НИИ КПССЗ»)

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д.6

Тел.: 8(3842) 643-308, факс: 8(3842) 643-410

e-mail: reception@kemcardio.ru

www.kemcardio.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 О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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, мед.науки

Полное и сокращенное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ)
Фамилия Имя Отчество, Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Фамилия Имя Отчество лица, утверждающего отзыв ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, ученое звание, должность	Барбараш Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ КПССЗ, отрасль науки – медицинские науки
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым защищена диссертация, ученое звание, должность сотрудника подразделения, составившего отзыв ведущей организации	Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, отрасль науки – медицинские науки, специальность 14.01.05 – кардиология, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ
Список основных публикаций работников подразделения ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	<ol style="list-style-type: none">1. Артамонова Г. В., Максимов С. А., Скрипченко А.Е. и др. Медико-социальные и эпидемиологические аспекты профессионального риска развития артериальной гипертензии // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2012. - № 2. - С. 52 – 57.2. Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Артамонова Г. В. Риски развития артериальной гипертензии в профессиональных группах Западной Сибири: сравнение с национальными представительными данными // Вестник РАМН. – 2012. -№12. – С. 54 - 59.3. Хуторная М.В., Понасенко А.В. Головкин А.С. Взаимосвязь полиморфизмов генов рецепторов врожденного иммунитета с сердечно-сосудистыми

заболеваниями // Research Journal of International. - 2013. - № 7-5. – С. 79-80.

4. Ассоциации полиморфизма митохондриальной ДНК с инфарктом миокарда и прогностически значимыми признаками атеросклероза / М. В. Голубенко, Р. Р. Салахов, О. А. Макеева, И. А. Гончарова, В. В. Кашталап, О. Л. Барбараш, В. П. Пузырев // Молекулярная биология. – 2014. - Т. 49.- № 6. - С. 968-976.
5. Взаимосвязь полиморфизмов гена II-1b и табакокурения с риском возникновения инфаркта миокарда / Хуторная М.В., Понасенко А.В., Байракова М.В., Головкин А.С. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2014.- №5 (99). - С. 30-33.
6. Вклад генов Toll-подобных рецепторов в этиопатогенез ишемической болезни сердца / Ипатова В.А., Понасенко А.В., Хуторная М.В., Цепочкина А.В., Головкин А.С. // Атеросклероз. – 2014. – Т.10. - №4. – С. 10-18.
7. Иноземцева А.В. Роль генетических полиморфизмов нарушений липидного обмена и артериальной гипертензии в оценке тяжести и госпитального прогноза инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST / Иноземцева А.А., Кашталап В.В., Гордеева Л.А., Усольцева Е.Н., Груздева О.В., Терентьева Н.А., Барбараш О.Л. // Атеросклероз. - 2015. - № 4. - Т.11. - С.25-31.
8. Барбараш, О.Л. Возможности применения генетических полиморфизмов липидных нарушений для оценки тяжести ишемической болезни сердца / О.Л. Барбараш, А.А. Иноземцева // Медицина в Кузбассе. – 2015. - № 2. – Т. 14. – С.17-24.
9. Барбараш, О.Л. Ассоциации переменных локусов генов TLRs с нарушениями углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.Л. Барбараш, А.С. Головкин, А.В. Понасенко, А.Г. Кутихин, И.И. Жидкова, М.В. Хуторная, Л.С. Барбараш // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. - 2015. - № 3. - С. 28-36.
10. Барбараш, О.Л. Роль полиморфизма генов Toll-подобных рецепторов в развитии осложнений атеросклероза / О.Л. Барбараш, А.С. Головкин, А.В. Понасенко, А.Г. Кутихин, И.И. Жидкова, М.В. Хуторная, Р.Р. Салахов, Л.С. Барбараш // Российский кардиологический журнал. - 2015. - № 12 (128). - С. 72-79.
11. Барбараш, О.Л. Связь полиморфизмов гена С-реактивного белка с развитием инфаркта миокарда и формированием мультифокального атеросклероза у пациентов с ИБС / О.Л. Барбараш, Ю.В. Байракова, А.В. Понасенко, М.В. Хуторная.

	<p>А.А. Кузьмина, Я.В. Казачек, Л.С. Барбараш // Атеросклероз. - 2015. - Т.11. - № 4. - С.11-19.</p> <p>12. Иноземцева А.В. Факторы сердечно-сосудистого риска, полиморфизм генов липидного обмена и регуляции артериального давления у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST / Иноземцева А.А., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Гордеева Л.А., Усольцева Е.Н., // Сибирский медицинский журнал. - 2015. - № 3. - Т.30. - С.19-23.</p> <p>13. Связь нарушений липидного обмена с тяжестью и характером поражения коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. / Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В. и др. // Медицина в Кузбассе. - 2016. - № 1. - Т. 15. - С. 63-68.</p>
--	--

Адрес ведущей организации

Индекс	650002
Объект	
город	Кемерово
Улица	Сосновый бульвар
Дом	6
Телефон	+7 3842 64 33 08
e-mail	reception@kemcardio.ru
Web-сайт	www.kemcardio.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель и его научный руководитель(и) не являются ее сотрудниками, и не имеют научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Заместитель директора по научной работе
Д.м.н., проф.



Г.В. Артамонова

Г.В. Артамонова

02.02.2017