

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Кашталапа Василия Васильевича на диссертационную работу **Тимощенко Ольги Владимировны** на тему «Белок

Клото: клинико-биохимические и генетические аспекты при сердечно-сосудистых заболеваниях у мужчин Западной Сибири», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.20. Кардиология.

### Актуальность темы диссертационной работы

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является заболеванием, характеризующегося клинической симптоматикой локального коронарного атеросклеротического поражения, с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на протяжении многих лет и склонностью к прогрессированию. Детальное изучение течения системного атеросклеротического процесса, начиная от реализации традиционных факторов риска (артериальной гипертонии, сахарного диабета, курения), является чрезвычайно важным научным и практическим направлением, поскольку позволяет выявлять субклинические формы мультифокального атеросклероза. Перспективным направлением для ранней диагностики атеросклеротического поражения артерий и оптимальной оценки риска у таких пациентов является изучение так называемых «новых» маркеров сердечно-сосудистого риска. «Новые», биохимические, маркеры риска сердечно-сосудистых заболеваний – предмет интенсивного обсуждения в современной научной литературе. Все больше научных данных указывает на то, что белок Клото, регулируя энергетический метаболизм клеток, характеризуясь противовоспалительным и антиокислительным эффектами, связан с поддержанием здоровья сердечно-сосудистой системы. Его низкий уровень может быть сопряжен с высокой

вероятностью формирования и прогрессирования атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний.

В связи с этим диссертационная работа Тимощенко Ольги Владимировны, посвященная изучению роли белка Клото и полиморфизма rs9536314 гена Клото у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска, является актуальной и клинически значимой.

### **Общая методология и методы диссертационной работы**

Рассматриваемое диссертационное исследование имеет дизайн одномоментного клинического наблюдательного исследования. Оно выполнено в рамках тематики и плана научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ - филиал ИЦиГ СО РАН) и проведено в ГБУЗ НСО «Госпиталь ветеранов войн № 3».

Из 178 пациентов, включенных в исследование, диагноз ИБС был выставлен у 98 мужчин, группу сравнения составили 80 человек, которые не имели ИБС. Диагноз артериальная гипертония выявлен у 134 мужчин, в группе сравнения оказались 44 человека, у которых не было артериальной гипертонии. Сахарный диабет (СД) 2 типа констатирован у 37 мужчин из 178 лиц, прошедших скрининг, группу сравнения составили 144 человека, у которых не было СД 2 типа.

Молекулярно-генетический анализ проведен у 219 человек из выборки взрослого населения г. Новосибирска (9360 человек) в рамках одномоментного эпидемиологического обследования НАРИЕЕ и у 69 пациентов, обследованных в рамках диссертационной работы.

В работе применены современные лабораторные и статистические методы исследования.

## **Обоснованность и достоверность положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций**

Корректный дизайн исследования, достаточное количество его участников, использование современных методов исследования, соответствующих целям и задачам работы, правильный статистический анализ полученных данных позволяет дать заключение об обоснованности и достоверности положений, выносимых на защиту, а также о соответствии выводов и практических рекомендаций цели и задачам, поставленным исходно автором диссертационного исследования.

Об обоснованности результатов, полученных в работе, можно также судить по количеству и уровню публикаций по теме диссертации. Ее результаты изложены в 12 научных работах, 6 из которых опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ, в том числе 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Основные положения, выносимые на защиту, базируются на полученных результатах, которые доложены на конгрессах и конференциях в виде устных и постерных докладов: на Российских национальных конгрессах кардиологов (Москва, 2018; Санкт-Петербург, 2021); Конгрессах Европейского общества по атеросклерозу (Маастрихт, 2019; виртуальных конгрессах 2020, 2021).

### **Новизна исследований и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций**

Научная новизна работы не вызывает сомнений. В диссертационной работе впервые в России проведен комплексный анализ белка Клото и сердечно-сосудистых факторов риска у пациентов с ИБС, артериальной гипертонией и СД 2 типа в возрастных подгруппах 50–65 лет и старше 80 лет.

Автором изучены ранее не исследованные вопросы о концентрации белка Клото у здоровых и ее изменениях при артериальной гипертонии и ИБС. Определены особенности ассоциаций белка Клото в крови у мужчин с ИБС:

положительная корреляционная связь с холестерином липопротеинов высокой плотности и отрицательная связь с коэффициентом атерогенности, которые могут предполагать наличие антиатерогенных свойств у белка Клото у мужчин. Впервые выявлено, что содержание белка Клото у мужчин с СД 2 типа ниже в 1,4 раза, чем у мужчин без диабета. Установлено, что у мужчин с диабетом концентрация белка Клото в крови значительно ниже у лиц среднего возраста или при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в 1,4 и в 4 раза, соответственно. Выполнено оригинальное и информативное исследование по оценке полиморфизма гена Клото с целью поиска ассоциаций с уровнем белка Клото в крови и рядом биохимических и клинических показателей.

### **Теоретическая и практическая значимости работы**

Результаты работы позволили заключить, что мужчинам с СД 2 типа может быть рекомендовано исследование крови на концентрацию белка Клото, как маркера снижения функции почек. Полученные данные заслуживают внимания при реализации лечебно-профилактических мероприятий в этой группе больных.

Несомненным достоинством диссертационного исследования Тимощенко О.В. является сочетание высокой научной и практической значимости для здравоохранения. Хотелось бы отметить высокую степень овладения автором проблематики будущего применения белка Клото в современных диагностических подходах к стратификации сердечно-сосудистых заболеваний.

### **Оценка содержания и оформления диссертации и автореферата**

Диссертационная работа Тимощенко О.В. является законченным научным трудом. Работа изложена на 155 страницах машинописного текста, хорошо иллюстрирована (17 таблиц и 7 рисунков), состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, научных и практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложения. Прилагаемая библиография содержит ссылки на 235 литературных источников, из них 28 отечественных и 207 зарубежных.

Во введении автор обосновывает выбор темы, акцентируя внимание на особенностях белка Клото и его роли при сердечно-сосудистых заболеваниях. Цель сформулирована четко. Четыре задачи адекватны поставленной цели и успешно решаются по мере выполнения работы. Положения, выносимые на защиту, отражают наиболее существенные результаты проведенного исследования.

Обзор литературы изложен на 34 страницах текста и посвящен анализу современных тенденции в изучении белка Клото и гена кодирующего этот белок при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахарном диабете, патологии почек и старении с подобным изложением последних исследований. Включение в анализ литературы последних лет позволяет достаточно полно оценить современное состояние проблемы и вникнуть в суть научной основы диссертации.

Вторая глава посвящена описанию больных и характеристике методов, использованных в работе. Количество пациентов, включенных в исследование, составило 178 человек.

Третья глава содержит основные результаты исследования. Показано, что у мужчин с ИБС и у мужчин с артериальной гипертонией уровни в крови белка Клото более низкие при наличии у них сниженной физической активности или СД, или ожирения. Впервые показано, что содержание белка Клото у мужчин с СД 2 типа ниже, чем у мужчин без диабета и значительно ниже у лиц среднего возраста или при скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Ранее в нашей стране не исследовались полиморфизмы гена Клото. Установлено, что частота аллелей и генотипов полиморфизма rs9536314 гена Клото у мужчин с ИБС и артериальной гипертонией не отличается по распространенности аллелей и генотипов в популяции Западной Сибири, популяции Западной и Восточной Европы.

В четвертой главе автор подвергает полученные результаты полноценному обсуждению и осмыслению с анализом итогов научной работы и сопоставлением данных литературы.

Личный вклад автора в проведение диссертационного исследования достаточен. Автором лично проведен набор пациентов для исследования и их клиническое обследование, подготовлены образцы крови для биохимических, иммуноферментных и генетических исследований. Диссертант самостоятельно выполнила статистическую обработку материала, анализ и научную интерпретацию полученных результатов. В соавторстве написала и опубликовала все печатные работы в журналах, рекомендованных Перечнем ВАК, в которых отражены полученные результаты. Соответствие диссертационного исследования паспорту искомой специальности не вызывает сомнений.

Автореферат диссертации отражает основное содержание работы.

По содержанию диссертации нет замечаний принципиального характера.

Вместе с тем, в работе имеется ряд вопросов, которые хотелось бы обсудить в плане дискуссии и некоторых уточнений:

1. Верно ли, что концентрация белка Клото снижается у пациентов с увеличением тяжести сердечно-сосудистого риска? Что первично, увеличение риска и снижение антиатерогенного потенциала белка Клото или первоначально концентрация белка Клото отражает угасание антиатерогенного гомеостаза организма, а затем уже формируется морбидный фенотип пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями?
2. Есть ли генетическая предрасположенность к высокой или низкой концентрации белка Клото? То есть, возможно ли допустить, что у индивида с наследственно более высокими значениями концентрации белка Клото процессы атерогенеза могут быть значительно подавлены?
3. Можно ли с помощью модификации образа жизни и назначения лекарственной терапии повысить концентрацию белка Клото у здоровых и у пациентов с кардиоваскулярными болезнями.

Замечаний к работе нет, а вопросы не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Тимощенко Ольги Владимировны «Белок Клото: клинико-биохимические и генетические аспекты при сердечно-сосудистых заболеваниях у мужчин Западной Сибири», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по изучению роли белка Клото и полиморфизма rs9536314 гена Клото у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска имеющей значение для развития кардиологии.

Представленная диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положение о присуждении ученых степеней». (утверждено Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в ред. от 11.09.2021 № 1539), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор, Тимощенко Ольга Владимировна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.20. Кардиология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Доктор медицинских наук, доцент

Кашталап Василий Васильевич

Подпись д.м.н., доцента Кашталапа В.В. заверяю.

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово), к.м.н.

Казачек Яна Владимировна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (НИИ КПССЗ). Адрес: 650002, г. Кемерово. Сосновый бульвар д.6. Тел: 8(3842) 643-153. Факс: 8(3842) 643-308. e-mail: v\_kash@mail.ru; kashvv@kemcardio.ru